

**Knochenmarkfunktionsprüfungen
bei Patienten mit
bösartigen Geschwülsten**

Theo Fischer

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555213_0107

**Knochenmarkfunktionsprüfungen
bei Patienten mit
bösartigen Geschwülsten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Theo Fischer
aus Augsburg

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 17.7.1962



München 1962

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG:	5
Übersicht über die bisherigen klinischen Erfahrungen mit pyrogenen Reizstoffen	5
II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN:	8
1. Fragestellung	8
2. Material und Methodik	8
3. Untersuchungsergebnisse:	9
a) Untersuchungen an normalen Versuchspersonen	9
b) Untersuchungen an Patienten mit unvorbehandel- ten malignen Tumoren	10
c) Untersuchungen an Patienten mit vorbehandelten bösartigen Geschwülsten	11
d) Verläufe	12
e) Leukocytenregulationstest bei Patienten mit Erkrankun- gen der Nebennierenrinde	12
f) Vergleich zwischen C-17-Ketosteroidausscheidung und Leukocytenregulationstest beim Carcinom	13
III. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	15
IV. ZUSAMMENFASSUNG	24
V. SCHRIFTTUM	25
VI. ZEICHNUNGEN UND TABELLEN	32
VII. DANKSAGUNG	60
VIII. LEBENSLAUF	61

I. EINLEITUNG

(KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT PYROGENEN REIZSTOFFEN)

Physikalische und chemische Reize lösen beim Menschen eine bestimmte Folge von Reizantworten aus, die zur unspezifischen Reiztherapie und zur Heilfieberbehandlung praktische therapeutische Verwendung finden.

Bevorzugtes Interesse galt in dieser Beziehung vor allem bakteriellen Pyrogenen, sei es in Form von Vaccinen, Bakterienaufschwemmungen oder Extrakten.

Veränderungen des Blutbildes nach Zufuhr artfremden Eiweiß und nach Verabreichung bakterieller Reizstoffe wurden besonders von Hoff (42) untersucht. Als exogener Reiz für Tierversuche dienten anfangs Eiweiß-Substanzen des Bakterium Typhi, später, und vor allem beim Menschen, fanden fiebererregende Eiweißstoffe aus abgetöteten, nicht pathogenen Bakterien der Coli-Gruppe (Pyrifer) Verwendung. Als Folge der Pyriferinjektionen zeigten sich im Blutbild Veränderungen von biphasischem Charakter mit Fieber, Leukocytose, deutlicher Linksverschiebung, Lymphopenie und Abnahme der eosinophilen Granulocyten in der ersten, und Fieberabfall, Leukopenie, Lymphocytose und Eosinophilie in der zweiten Phase.

Auf diesen Untersuchungen aufbauend führte Moeschlin 1945 mit Pyrifer Knochenmarksfunktionsprüfungen durch, um aus den Veränderungen des peripheren Blutbildes Einblicke in die leukopoetischen Funktionen des Knochenmarks zu erhalten. Neben der starken Fieberwirkung des Pyrifers trat eine deutliche Leukocytose nach ca. 4 Std. auf, die beim gesunden Menschen mindestens 70 % des Ausgangswertes betrug. Bei verschiedenen Erkrankungen des Knochenmarks, bei Perniziöser Anämie, Leukämie, diffusem Plasmocytom, Knochenmarkscarcinose und Panmyelophthase fehlte diese Wirkung.

Pyrifer erwies sich jedoch für den Knochenmarksfunktionstest wegen ungenauer Dosierbarkeit und erheblicher Nebenreaktionen wie Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Grippegefühl, Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen usw. als ungeeignet. Einen wesentlichen Fortschritt brachte die Gewinnung eines reinen Lipopolysaccharids aus einem Escherichia Stamm (E. Coli Kröger 08) durch Westphal, Luderitz und Mitarbeiter (75), das noch in apyrogenen Dosen bei intravenöser Injektion im Tierversuch und beim Menschen eine deutliche Leukocytose auslöst. Durch Anwendung des gereinigten Reizstoffes ergaben sich weitere wesentliche Vorteile: eine Uniformität der beim Mensch und Versuchstier ausgelösten Wirkungsabläufe, die exakte Dosierbarkeit, das Ausreichen außerordentlich kleiner Dosen (Bruchteile von Gamma) und das Wegfallen unerwünschter Nebenwirkungen für den Patienten (9).

Eine genaue Definition der chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des neuen Reizstoffes gaben Eichenberger und Mitarbeiter (22).

Um Anhaltspunkte über die unterschiedlichen Auswirkungen verschiedener parenteral applizierter Reizstoffe zu erhalten, führten Keiderling, Wöhler und Westphal (46) vergleichende Untersuchungen zur Differenzierung der therapeuti-

schen Wirkungen von bakterieller Vaccine, reinem Polysaccharid-Pyrogen und acetylierten Polysaccharid-Derivaten aus gramnegativen Bakterien durch. Sie fanden hinsichtlich der pyrogenen Aktivität eine Abnahme mit fortschreitender chemischer Abwandlung (Acetylierung mittels Pyridin/Acetanhydrid), in der Wirkung auf das weiße Blutbild bei allen Stoffen analoge Ergebnisse und in der Wirkung auf das Hypophysen-NNR-System eine Aktivierung.

Der Nachteil der ungenügenden Standardisierung der acetylierten Reizstoffe wurde dadurch behoben, daß mit "Pyrexal" (WZ. Fa. Dr. A. Wander AG) ein biologisch grundsätzlich gleichartiger, nicht acetylierter Reizstoff geschaffen wurde.

In den für die Reizstoffbehandlung wichtigen Keimen lassen sich wenigstens drei chemisch und biologisch scharf unterscheidbare Gruppen erkennen, und zwar Polysaccharide, Proteine und Nucleinsäuren, von denen die Polysaccharide die wirksamsten sind. "Pyrexal" ist ein hochgereinigtes pyrogenes Lipopolysaccharid aus einem für den Menschen nicht pathogenen Salmonellakeim (*S. abortus equi*). Entsprechend anderen Pyrogenen aus gramnegativen Bakterien besteht das *S. abortus equi*-Pyrogen aus einer phosphorylierten Polysaccharidkomponente und einer Lipoidkomponente, welche im Wirkstoff über eine D-Glucosamingruppe (Westphal) relativ fest aneinander gebunden sind 75). Nach Eichenberger und Mitarbeiter 22) ist die Polysaccharidkomponente chemisch und immunologisch spezifisch für das betreffende Bakterium. Durch saure Hydrolyse wird das Lipopolysaccharid in degradiertes Polysaccharid und die in Wasser unlösliche Lipoidkomponente gespalten, wobei weitgehende biologische Inaktivierung eintritt. Die Wirksamkeit der bakteriellen Lipopolysaccharide als Reizstoffe kommt nach den Untersuchungen von Eichenberger durch die besondere Kombination der lipoidalen Wirkgruppen mit den lyophilen polysaccharidischen Trägern zustande. In neueren Untersuchungen zeigt Westphal 76), daß die außerordentliche Pyrogenität der bakteriellen Lipopolysaccharide vom Dispersionsgrad des wirksamen Lipoids und seiner besonderen chemischen Struktur abhängt, wobei die Polysaccharid-Komponente im wesentlichen als wasserlöslichmachender Träger funktioniert, der prinzipiell durch andere lyophile Träger ersetzt werden kann.

Mit diesen gereinigten Reizstoffen, die am Patienten keine Nebenwirkungen hervorriefen, wurden in der Folge bei den verschiedensten Krankheiten Leukozytenregulationsteste durchgeführt. So stellten Zach und Gebert 77) bei Erkrankungen des leukopoetischen Systems und bei Splenomegalie eine unvollkommene oder sogar gänzlich starre, bei Erkrankungen des erythropoetischen Systems dagegen eine normale Leukocytenregulation fest.

Untersuchungen von Linke und Mitarbeitern 58) bei toxischen Knochenmarkschäden, Verödung des Knochenmarks, Leberparenchymschäden und Hypersplenie ergaben pathologische Werte. Keller 49) führte an hämatologischen Fällen ebenfalls Versuche durch und fand bei schweren Anämien (Perniciöse Anämie, Eisenmangelanämie, Hämolytische Anämie) sowie auch bei splenopathischer Markhemmung starre Tests. Heilmeyer 38) berichtete über starre Leukocytenregula-

tionsteste bei Knochenmarksaplasie, Myelosklerose, symptomatischen Knochenmarksschäden, Lebercirrhose, myeloischer und lymphatischer Leukämie, Lymphogranulomatose, Infektzuständen sowie über Funktionsprüfungen bei Leukopenien, die nach Reizstoffgaben völlig normale Reaktionen zeigten, was wahrscheinlich auf einer Dysregulation des peripheren Blutbildes ohne Knochenmarksschäden beruht. Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus unter Sulfonylharnstoff-Therapie wurden von Stich und Ehrhart 70) Leukocytenanteste durchgeführt, die keine größeren Abweichungen von der Norm ergaben.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. FRAGESTELLUNG

In früheren Publikationen war schon auf starre Leukozytenregulationsteste bei Knochenmarksmetastasen, die bei verschiedenen malignen Tumoren auftreten, sowie bei Carcinom-Kranken nach cytostatischer-, Röntgenstrahlen- oder radioaktiver Isotopen-Therapie hingewiesen worden (J. Heilmeyer, Kratsch, Linke, Keller).

Es sollte an Hand einer größeren Zahl von Patienten untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß bei unvorbehandelten Patienten mit gesicherten karzinomatösen Erkrankungen eine Regulationsstarre vorhanden ist, und das Ergebnis mit dem einer Kontrollgruppe von Normalfällen, sowie mit den Ergebnissen bei Patienten, die an malignen Tumoren litten, jedoch bereits mit Cytostatika oder Röntgenbestrahlung vorbehandelt waren, verglichen und kritisch ausgewertet werden.

2. MATERIAL UND METHODIK

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an insgesamt 153 Patienten beiderlei Geschlechts durchgeführt.

Verwendet wurde das Versuchspräparat der Fa. Wander AG 165 (Sä 1064 A, Pyrexal verdünnt; 0,5 γ in 5 ccm). Zur Injektion wurde 1 ccm des Präparates ad 10 ccm mit Aqua bidest. (pyrogenfrei) verdünnt und davon 4 ccm (= 0,04 γ Pyrexal) i. v. appliziert.

0,04 γ Pyrexal entsprechen 20 γ des von verschiedenen Autoren in früheren Versuchen verwendeten Acetylreizstoffs Sä 1083/II - IV (Keller, J. Heilmeyer). In der Analyse besteht Pyrexal zu 60 - 70 % aus Zuckerbausteinen und zu 20 - 25 % aus Lipoid. Daneben enthält es noch 7 - 10 % Phosphorsäureester und als Verunreinigung ca. 3 - 4 % Nucleinsäuren, jedoch kein Protein (Westphal und Lüderitz zit. n. Weinreich).

Die Zählung der Leukocyten erfolgte in der Zählkammer nach Neubauer. Die Färbung der Blutausstriche wurde nach der Methode von Pappenheim durchgeführt.

Die Versuchsdauer beim nüchternen Patienten betrug in der Regel 6 Stunden. Am Morgen wurde nach Blutentnahme aus der Fingerbeere ein komplettes Blutbild angefertigt. Unmittelbar danach erfolgte die intravenöse Injektion von 0,04 γ Pyrexal. Nach 2, 4 und 6 bzw. 8 Stunden wurden wiederum vollständige Blutstaten erstellt. Aus den absoluten Leukozytenzahlen und den jeweiligen Prozentzahlen der Differentialblutbilder wurden die absoluten Werte der Granulocyten ermittelt und der prozentuale Anstieg der Granulocyten rechnerisch als Quotient aus Granulocytenzahl nach Versuchsbeginn und Granulocytenausgangswert ermittelt. Letzterer wurde dabei als Bezugsgröße mit 100 % angenommen. Sämtliche Werte, also absolute Zahl der Leukocyten, absolute Zahl der Granulocyten und prozentualer Anstieg der Granulocyten, wurden in Kurven aufgetragen.

3. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

a) Normalfälle

Zur Kontrolle wurden an 20 gesunden Personen beiderlei Geschlechts, im Alter von 14 bis 77 Jahren, Leukocytenregulationsteste durchgeführt.

Nach Injektion von 0,04 γ Pyrexal i. v. trat in der Regel schon nach 2 Stunden eine, wenn auch geringe, Zunahme der absoluten Leukocyten- und Granulocytenzahlen auf. Lediglich in 6 Fällen sanken die 2-Std.-Werte etwas unter den Ausgangswert. Nach 4 Stunden wurden meist die Maximalwerte erreicht; jedoch konnten wir bei 8 Personen eine Verspätung des Maximalanstiegs, der erst nach 6 Stunden auftrat, beobachten. Die Kontrolle der 6- bzw. 8-Std.-Werte brachte dann einen Abfall der Leukocyten und Granulocyten; nur in einem Fall sanken diese Zahlen bereits schon nach 6 Stunden unter den Ausgangswert. Im allgemeinen kehren erst nach 24 Stunden die Leukocyten wieder auf den Anfangswert zurück. Abb. 1 zeigt die prozentualen Anstiegswerte der Granulozyten, an denen der Gesamtverlauf der Leukocytenregulationsteste verfolgt werden kann. Die Maximalwerte der Leukocyten nach 4 oder 6 Stunden bewegen sich zwischen 6.000 und 12.600, die der absoluten Granulocytenzahlen zwischen 3.800 und 9.200 (Abb. 2); der prozentuale Anstieg der Granulocyten lag bei den Maximalwerten zwischen 165 % und 337 %. Aus den Ergebnissen der an 20 Normalpersonen durchgeführten Leukocytenregulationsteste wurden mit Hilfe des arithmetischen Mittels die Durchschnittswerte errechnet (Tab. 1) und kurvenmäßig aufgetragen (Abb. 3).

Die während der Versuche auftretende physiologische Linksverschiebung im Blutbild fällt in ihrem Maximum zeitlich mit dem Höchstanstieg der Leukocyten zusammen. Im Durchschnitt fanden sich während des Leukocytenmaximums ca. 3,5 % stabkernige Granulocyten. Metamyelocyten traten nie über 1 % auf, während in keinem Fall Myelocyten beobachtet werden konnten.

In ungefähr 25 % der Fälle zeigten sich in den neutrophilen Granulocyten, vor allem während der 4- und 6-Std.-Werte, ausgeprägte toxische Granulierungen. Eine deutliche relative Lymphopenie war hauptsächlich 4 und 6 Stunden nach Versuchsbeginn zu erkennen. Basophile Granulocyten traten nie über 2 % auf. Dagegen zeigte sich bei den eosinophilen Granulocyten in der Regel eine Abnahme während des Leukocytenmaximums (Abb. 4). Das Verhalten der Monocyten war unterschiedlich; teils blieben die Werte während des ganzen Versuchs ungefähr gleich, teils zeigte sich eine geringe Monocytose nach 4 oder 6 Stunden, teils eine Monocytopenie, so daß hier keinerlei Gesetzmäßigkeit zu erkennen war.

Weiter fiel auf, daß besonders niedrige Leukocytenausgangswerte (um 4.000) eine starke Steigerung der absoluten Leukocyten- und Granulocytenzahlen nach 4 oder 6 Stunden, meist um das doppelte, in einem Fall sogar um das dreifache des Anfangswertes erfuhren, was durch die Wilder'sche Ausgangswert-Regel bestätigt wird. Nebenwirkungen traten bei der Kontrollgruppe nicht auf.

Bei haematologischer Kontroll-Untersuchung über 24 Stunden an einer gesun-

den Versuchsperson fanden sich ein Abfall der Lymphocyten nach 4 Stunden, dem nach 8 Stunden eine Lymphocytose folgte, und eine geringe Zunahme der eosinophilen Granulocyten nach 4 Stunden, mit starker Eosinopenie nach 6 Stunden. Bis zum 10-Std. -Wert trat ein erneuter starker Anstieg auf; nach 24 Stunden waren die Eosinophilen jedoch wieder unter den Ausgangswert gesunken (Tab. 2 u. 3 und Abb. 4).

b) Leukocytenregulationstest an Patienten mit unvorbehandelten bösartigen Geschwülsten.

Diese Versuchsgruppe umfaßte 50 Personen, 37 weibliche und 13 männliche Patienten, die zwischen 12 und 86 Jahren alt und an bösartigen Geschwülsten erkrankt waren (Tab. 4).

Die Leukocytenregulationsteste brachten sowohl bei den absoluten Leukocyten-, wie auch bei den absoluten Granulocytenzahlen, sowie beim prozentualen Anstieg der Granulocyten deutliche Abweichungen von den an der Kontrollgruppe ermittelten Werten (Abb. 6), während die Zusammensetzung des Differentialblutbildes keine wesentlichen Veränderungen zeigte. Der Gesamtverlauf der Leukocytenregulationsteste kann am besten aus dem prozentualen Anstieg der Granulocyten, bezogen auf 100 % des Ausgangswertes, beurteilt werden (Tab. 4 und Abb. 5a u. 5b). So sanken bei 8 Patienten die Werte während der gesamten Versuchsdauer von 6 Stunden unter den Ausgangswert, ohne diesen jedoch bis zum Versuchsende wieder zu erreichen. In 12 Fällen zeigte sich eine fast völlige Regulationsstarre, d.h. die prozentualen Granulocytenzahlen stiegen in keinem Fall und zu keiner Zeit des Versuchs über 120 %. Einen geringen Anstieg bis zu höchstens 158 % konnten wir bei 21 von 50 Patienten beobachten, während bei 8 Patienten die prozentualen Granulocytenwerte zwischen 165 und 220 % lagen, was der Norm entspricht. Ein Patient mit Magen-Carcinom zeigte eine sehr intensive Reaktion mit einem prozentualen Anstieg der Granulocyten auf 246 %. Insgesamt lagen die Maximalwerte von 41 der 50 Patienten unter den Normalwerten, d.h. 82,0 % aller untersuchten unbehandelten Patienten reagierten nach Pyrexalinjektion mit pathologischer starrer Leukocytenregulation. Aus diesen Ergebnissen wurden mit Hilfe des arithmetischen Mittels die Durchschnittswerte der absoluten Leukocyten- und Granulocytenzahlen, sowie der prozentuale Anstieg der Granulocyten errechnet (Tab. 5) und als Kurven dargestellt (Abb. 7). Zwischen den Maximalwerten des durchschnittlichen prozentualen Granulocytenanstiegs bei den gesunden Patienten (215 %) und bei den unvorbehandelten Karzinom-Patienten (128 %) bestand also ein Unterschied von 87 %.

Von den 50 unvorbehandelten Patienten mit malignen Tumoren wiesen 28 Metastasenbildungen auf, die klinisch, röntgenologisch und histologisch gesichert worden waren:

7 Lebermetastasen, 6 Lungenmetastasen, 4 Drüsenmetastasen, je 3 Metastasierungen in Knochenmark, Mediastinum und Peritoneum, sowie 2 Metastasierungen so-

wohl im Knochenmark wie in der Leber. Ein Vergleich der prozentualen Granulocyten-durchschnittswerte bei den verschiedenen Metastasenarten erbrachte keine Unterschiede zum Gesamtdurchschnittswert, ebenso wie keine größeren Abweichungen der verschiedenen Karzinome untereinander vom Durchschnittswert bestanden. Lediglich die Kurve der Mamma-Karzinome lag mit 144 % etwas über dem Durchschnitt (Tab. 6 u. Abb. 8 u. 9).

c) Leukocytenregulationstest an Patienten mit vorbehandelten bösartigen Geschwülsten.

Um Vergleiche zwischen den Knochenmarksfunktionstesten von Patienten mit unvorbehandelten und mit Cytostatica oder Röntgenbestrahlung vorbehandelten Carcinomen anstellen zu können, wurde in einer 3. Versuchsgruppe bei 20 Personen (18 Frauen, 2 Männer), im Alter zwischen 39 und 76 Jahren, Leukocytenregulationsteste vorgenommen. Es handelte sich um 6 Mamma-Karzinome, 4 Collum-Karzinome, 3 Bronchial-Karzinome, 2 Hypernephrome, je ein Ovarial-, Portio-, Magen-, Collum-Karzinom und ein Sarkom. Davon wiesen 15 Patienten klinisch gesicherte Metastasierung auf, und zwar bestanden bei je 4 Personen Knochenmarks- und Lungenmetastasen; außerdem wurden in 3 Fällen Drüsenmetastasen, in 2 Fällen Metastasierung ins Mediastinum, sowie bei je 1 Fall Metastasenbildung in Pleura und Peritoneum und in Leber und Knochenmark nachgewiesen (Tab. 8). Bei 13 Patienten erfolgte schon bereits nach 2 Stunden ein Abfall der absoluten Leukocyten- und Granulocytenzahlen. Bei 13 weiteren Patienten wurde nach 4 Stunden ein zunehmendes Absinken beobachtet. Nach 6 Stunden trat in 10 Fällen ein geringer Anstieg auf, dagegen fielen bei 10 Patienten die Leukocyten- und Granulocytenwerte noch weiter. Der prozentuale Anstieg der Granulocyten blieb bei 8 Fällen während der ganzen Versuchsdauer immer unter dem Ausgangswert von 100 %. 5 Fälle zeigten starre Regulation mit Werten um 100 %, 5 einen geringen Anstieg bis zu höchstens 153 %. Bei einem Patienten war der Leukocytenregulationstest annähernd normal, während bei einem Fall von Bronchial-Karzinom eine überschießende Reaktion mit maximal 240 % eintrat (Abb. 11 u. 12). 90 % der vorbehandelten Patienten blieben während des ganzen Versuchs ohne Anstieg der Leukocyten- und Granulocytenzahlen nach Pyrexalinjektion. Wie in den vorhergehenden Versuchsgruppen wurden auch hier aus den absoluten Leukocyten und Granulocytenzahlen, sowie dem prozentualen Anstieg der Granulocyten die Durchschnittswerte errechnet (Tab. 9 und Abb. 13). Auffallenderweise betrug der prozentuale Anstieg der Granulocyten im Mittel maximal nur 108 %. Die absoluten Leukocyten- und Granulocytenzahlen bewegten sich während des ganzen Versuchs mit dem Maximum nur um den Ausgangsbereich. Von den 20 Versuchspersonen waren 9 mit Cytostatika vorbehandelt worden. 7 Patienten erhielten C 69 (Hoechst) in Gesamtdosierungen zwischen 100 mg und 230 mg und je ein Patient TEM und Bayer 3231. 9 Personen standen unter Röntgenbestrahlung, wobei an 4 Patientinnen mit Collum-Karzinom zusätzlich noch Radiumeinlagen

vorgenommen worden waren. 2 Patienten waren sowohl mit Röntgenbestrahlung wie mit cytostatischen Mitteln vorbehandelt worden.

Beim Vergleich der Durchschnittswerte, die aus den Einzelergebnissen beider Gruppen gewonnen wurden, zeigt sich deutlich, daß die Werte bei Personen mit cytostatischer Behandlung wesentlich niedriger lagen als bei denjenigen mit Röntgentherapie, oder, mit dem durchschnittlichen prozentualen Anstieg der Granulocyten ausgedrückt, dem Höchstanstieg der ersten Gruppe von 100,7 % stand ein Maximalanstieg der zweiten Gruppe von 122,3 % gegenüber. (Tab. 10 und Abb. 14). Auch lagen die Leukocyten- und Granulocytenausgangszahlen bei der Gruppe mit cytostatischer Therapie um ca. 2000 niedriger und pendelten im weiteren Versuchsverlauf mit nur geringen Abweichungen beständig um den Ausgangswert, während bei der Gruppe mit Röntgentherapie ein, wenn auch ziemlich später, erst nach 6 Stunden einsetzender, geringer Anstieg zu verzeichnen war.

d) Verläufe

Bei 5 weiblichen Carcinompatienten wurden mit Pyrexal vor, während und nach cytostatischer Behandlung bzw. Operation Leukocytenregulationsteste durchgeführt, die Einblicke in die Knochenmarksfunktion unter Therapie gewähren sollten. Es handelte sich um je 2 metastasierende Mamma-Carcinome, um je 1 metastasierendes Ovarial- und Magen-Carcinom sowie um 1 Hypernephrom.

Die Regulationsteste vor Behandlung ergaben bei annähernd normalen Leukocytenausgangszahlen im prozentualen Höchstanstieg erniedrigte Werte, wobei die Maxima zwischen 92 % und 158 % lagen. Unter cytostatischer- bzw. Röntgentherapie zeigte sich auf Pyrexalinjektionen eine völlige Regulationsstarre (63 % - 104 %). Dagegen konnte bei 2 Patienten, die 14 Tage bzw. 3 Wochen nach Radikaloperation einer erneuten Knochenmarksfunktionsprobe unterzogen worden waren, eine Zunahme der Maximalwerte um 26 % bzw. 52 % verzeichnet werden.

Bei Kontrolluntersuchungen mit Pyrexal, die in einem Zeitraum von 4 - 8 Wochen nach Beendigung der Therapie durchgeführt wurden, war, mit einem Höchstanstieg der Granulocyten zwischen 119 % und 174 %, jedoch in allen Fällen eine deutliche Besserung der Knochenmarksfunktion zu erkennen (Tab. 11).

e) Leukocytenregulationstest bei Patienten mit Erkrankungen der Nebennierenrinde.

Da es im Hinblick auf die Klärung des Mechanismus der Leukocyten- bzw. Granulocytenregulationsteste von Interesse schien, die Zusammenhänge zwischen Regulationstest und Funktion der Nebennierenrinde zu prüfen, wurden bei 5 Patienten (4 weibl., 1 männl.) im Alter zwischen 16 und 39 Jahren, die Störungen im Nebennierenrinden-System aufwiesen, Leukocytenregulationsteste durchgeführt. Die Erkrankungen der Nebennierenrinde verteilten sich auf 2 Fälle von Addisonismus, 2 Fälle Morbus Cushing, sowie 1 Fall von Morbus Addison.

Als Kriterium für den Grad der Funktionsstörungen der Nebennierenrinde wur-

de bei diesen Versuchspersonen die Menge der C-17-Ketosteroid-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin bestimmt. Diese lag bei den beiden Fällen mit relativer Nebennieren-Insuffizienz ca. 3 mg unter der von Henning 40) angegebenen physiologischen Mindestgrenze. Auch die prozentualen Granulocyten-Anstiegswerte nach Pyrexalinjektionen, mit maximal 110 % und 85 %, waren stark erniedrigt. Ein Patient mit Morbus Addison zeigte neben der um ca. 10 mg verminderten C-17-Ketosteroid-Ausscheidung einen geringen Anstieg der Granulocyten mit maximal 139 %. Eine Patientin mit Morbus Cushing wies um ca. 2 mg erniedrigte C-17-Ketosteroidwerte auf; die maximale prozentuale Granulocytenzunahme lag mit 154 % etwas unter der Norm. Dagegen war bei einer weiteren Patientin, die an Morbus Cushing erkrankt war, bei annähernd normaler C-17-Ketosteroidausscheidung, der Granulocytenregulationstest mit einem Höchstwert des prozentualen Granulocytenanstiegs von ca. 89 % völlig starr. Die von uns beobachteten Patienten mit Störungen der Nebennierenrinden-Funktion wiesen bei völlig normalen Leukocytenwerten im Blutbild, unter der Norm liegende Leukocytenregulationsteste auf, wobei im Durchschnitt ein maximaler prozentualer Granulocyten-Anstieg von nur 104 % auftrat. 3 Tests waren völlig starr, während zwei nur einen geringen Anstieg zeigten (Tab. 12 u. 13 und Abb. 17).

f) Vergleich zwischen C-17-Ketosteroid - Ausscheidung und Leukocytenregulationstest beim Carcinom.

Nachdem bei Erkrankungen der Nebennierenrinde der Anstieg der Leukocyten und Granulocyten auf Pyrexalinjektionen unter der Norm geblieben war, sollte in einer letzten Versuchsgruppe geprüft werden, inwieweit Zusammenhänge zwischen starrem Leukocytenregulationstest bei bösartigen Geschwülsten und der Funktion der Nebennierenrinde bestehen. Hierzu wurden bei 10 Patienten (6 Frauen, 4 Männer), die zwischen 56 und 82 Jahren alt waren und an denen eine Bestimmung der Menge der C-17-Ketosteroid-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin vorgenommen worden war, gleichzeitig auch Leukocytenregulationsteste durchgeführt. Es handelte sich um 4 Magen-Karzinome, je 2 Bronchial- und Rectum-Karzinome, sowie ein Pankreaskopf- und Mamma-Karzinom. Mit einer Ausnahme fanden sich bei allen Carcinom-Patienten im Leukocyten- bzw. Granulocytenregulationstest nur erniedrigte bis völlig starre Werte. Im einzelnen blieb in 2 Fällen der prozentuale Granulocytenanstieg immer unter dem Ausgangswert, während in 3 Fällen die Maximalwerte der Granulocyten um 100 % lagen. 4 Patienten brachten einen geringen Anstieg mit Maximalwerten von höchstens 153 % zustande, während 1 Patient eine starke Reaktion mit einer Granulocytenzunahme von 245 % nach Reizstoffinjektion aufwies (Tab. 14). 7 der 9 Carcinomfälle, die eine unter der Norm liegende Leukocytenregulation gezeigt hatten, wiesen auch in der C-17-Ketosteroid-Ausscheidung erniedrigte Werte auf.

So betrug die Steroid-Menge in einem Fall nur 4 mg bei einem Granulocytenanstieg von 93 %, bei einem weiteren 5 mg und einem Granulocytenhöchstwert

von 106 %. Bei 3 Patienten waren die C-17-Ketosteroide um ca. 1 mg erniedrigt, wobei ein maximaler Granulocytenanstieg von 116 %, 122 % und 153 % auftrat, bei 2 weiteren um ca. 2 mg, mit Granulocytenmaximalwerten von 112 % und 147 %. Eine Abweichung von diesen Ergebnissen ergab sich lediglich bei einem Patienten, der eine leicht erhöhte C-17-Ketosteroid-Ausscheidung aufwies, obwohl der maximale Granulocytenanstieg mit nur 77 % weit unter der Norm geblieben war. Bei der überschießenden Leukocytenregulation von maximal 245 % zeigte sich in der C-17-Ketosteroid-Menge eine leichte Erhöhung.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die gehemmte Leukocytenregulation bei Patienten mit bösartigen Geschwülsten auch von einer verminderten Ausscheidung von Abbauprodukten der NNR-Hormone begleitet war (Tab. 15 und Abb. 18).

III. DISKUSSION

Vor Beginn der Untersuchungen an Patienten, die an bösartigen Geschwülsten erkrankt, jedoch noch nicht mit Cytostika oder Röntgenbestrahlungen vorbehandelt waren, wurden die Reaktionen des gesunden Organismus auf intravenöse Injektionen eines Lipopolysaccharids aus *Salmonella abortus equi* (Pyrexal) an einer Gruppe von Normalpersonen geprüft. Ein Zurückgreifen auf Ergebnisse, die in früheren Untersuchungen mit bakteriellen Pyrogenen an gesunden Personen gewonnen worden waren, schien wegen der unzureichenden Standardisierbarkeit der damals verwendeten Präparate nicht zweckmäßig. Zwar hatten Linke und Mitarbeiter festgestellt, daß 25 Einheiten des von Moeschlin für Knochenmarksfunktionsteste verwendeten Pyrifers 20 γ des Acetylreizstoffes Sä 1083, welcher in den meisten späteren Untersuchungen Verwendung fand, entsprechen (58). Ebenso haben 20 γ dieses Acetylreizstoffes, wie Keller und J. Heilmeyer nachwiesen, ungefähr die gleichen biologischen Wirkungen auf den Organismus wie 0,04 γ des Lipopolysaccharids Pyrexal (50). Jedoch können bei einzelnen Chargen des Reizstoffes Sä 1083, bezüglich der Standardisierung und biologischen Auswirkungen, gelegentlich noch stärkere Abweichungen auftreten, so daß Wertungen der verschiedenen Versuchsergebnisse nur bedingt Geltung haben. Untersuchungen mit 0,04 γ Pyrexal an Normalpersonen sind in der Literatur nur spärlich mitgeteilt worden.

Aus diesem Grund wurden an 20 gesunden Personen, zur Erlangung normaler Knochenmarksfunktions-Werte nach Reizstoffinjektionen, Voruntersuchungen durchgeführt. Da die für die Beurteilung wichtigen Maximalwerte meist nach 4 Stunden auftreten, schien eine Beobachtung über 6 Stunden ausreichend. Die Erhöhung der Dosierung auf 0,05 γ Pyrexal führt zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen, während der Effekt auf das Knochenmark unverändert bleibt.

Wie bei den nachfolgenden Untersuchungen, lag auch hier das Hauptaugenmerk auf dem Verhalten der neutrophilen Granulocyten, denen im Reaktionsablauf eine wichtige Rolle zukommt (76). Außerdem tritt zur Zeit des Maximalanstiegs der Leukocyten in der Regel eine nicht unerhebliche Lympho- und Eosinopenie auf, die bei ausschließlicher Wertung der Gesamtleukocyten das Versuchsergebnis beeinträchtigt. Nachdem früher lediglich vom Verhalten der Gesamtleukocyten sowie deren prozentualer Zunahme, jedoch kaum von dem prozentualen Anstieg der Granulocyten berichtet worden war, war ein Vergleich mit den von uns gewonnenen Ergebnissen nicht möglich. Da aber eine kritische Prüfung eigener Untersuchungen an gesunden Personen, die ja auch Maßstab für nachfolgende Versuche sein sollte, unerläßlich schien, wurden bei den Normalfällen neben dem prozentualen Anstieg der Granulocyten auch die prozentuale Zunahme der Gesamtleukocyten berechnet, deren Werte aus den schon früher genannten Gründen etwas niedriger als die der Granulocyten liegen müssen.

Das Differentialblutbild unserer Normalpersonen nach erfolgter Knochenmarksreizung mit bakteriellem Pyrogen stimmt weitgehend mit Untersuchungen überein, in welchen von einem Anstieg der Zahl der Segmentkernigen mit mehr oder min-

der starker Linksverschiebung berichtet wird, wobei in der Regel jedoch nur Myelocyten und Metamyelocyten bis 2 % beobachtet werden konnten. Ebenso trat gleichzeitig eine relative Lympho- und Eosinopenie, meist nach 4 - 6 Stunden auf. Daneben konnten auch die von Zach und Gebert 77) bereits beschriebenen toxischen Granulierungen der neutrophilen Granulocyten während des Hauptanstiegs in 5 von 20 Fällen festgestellt werden. Übereinstimmung fand sich auch im Zeitpunkt des Maximalanstiegs der Leukocyten bzw. Granulocyten, der meist nach 2 - 4 Stunden, vereinzelt auch erst nach 6 Stunden zustande kam.

Beim Vergleich der prozentualen Leukocytenzunahme ergaben sich größere Unterschiede. Linke und Mitarbeiter geben z. B. einen aus 157 Regulationstesten berechneten maximalen Leukocytenanstieg von 215 % nach intravenösen Gaben von 20 γ des Reizstoffs Sä 1083/II an 57). Zach und Gebert fanden bei Untersuchungen an 17 Normalpersonen mit dem gleichen Pyrogen Leukocytenhöchstwerte, die zwischen 134 % und 273 % schwankten 77). Ebenfalls mit 20 γ des Präparates 1083/II wurden von J. Heilmeyer 20 gesunde Personen untersucht, deren Maximalanstieg zwischen 124 % und 350 % lag, wobei eine prozentuale Leukocytenzunahme von durchschnittlich 165 % als physiologisch angesehen wurde 38). Mit dem verbesserten Reizstoff "Pyrexal" in einer Dosierung von 0,04 γ wurden von Stich und Ehrhart 70) Leukocytenregulationsteste vorgenommen. Hier schwankten die maximalen prozentualen Leukocytenzunahmen nach 2 - 4 Stunden zwischen 134 % und 230 %; der durchschnittliche Anstieg betrug 190 % 70).

In unseren Versuchen brachten Normalpersonen, bei einem durchschnittlichen Leukocytenausgangswert von 5000 Zellen, eine maximale Zunahme nach 2 - 4 Stunden auf 7650 Zellen zustande, was einem mittleren prozentualen Höchstanstieg von 173 % entspricht. Diese Ergebnisse liegen im mittleren Bereich früherer Untersuchungen, wodurch sich unsere Normalgruppe als geeignetes Vergleichsobjekt für spätere Versuche bestätigte. Neben der Wertung der Gesamtleukocyten wurde auch nach Vergleichsmöglichkeiten für das Verhalten der neutrophilen Granulocyten auf Pyrexalgaben gesucht. Hier standen uns lediglich Untersuchungen von Keller und Heilmeyer zur Verfügung, die bei 14 Normalfällen, nach Injektion von 0,04 γ des Lipopolysaccharids Pyrexal, einen durchschnittlichen prozentualen Granulocytenanstieg von 202 % gefunden hatten. Im allgemeinen sehen sie eine Erhöhung der Granulocyten im Maximum von 100 % auf 200 % für normal an 50). Natürlich läßt die Wertung des prozentualen Anstiegs der neutrophilen Granulocyten wegen der gleichzeitig bestehenden Lympho- und Eosinopenie etwas höhere Zahlen erwarten. Die von uns gewonnenen Maximalwerte lagen im einzelnen zwischen 165 % und 337 %, wobei im Durchschnitt ein Höchstanstieg von 215 % auftrat, der also den Ergebnissen von Keller und Heilmeyer ziemlich nahe kommt.

Knochenmarksfunktionsprüfungen an Krebspatienten, bei denen eindeutig eine Knochenmarkskarzinose vorlag, hatten eine absolute Funktionsstarre des befallenen Knochenmarks ergeben, auch dann, wenn es sich um normale oder sogar erhöhte Leukocytenwerte gehandelt hatte 38). Kratsch und Schmermund 54) hat-

ten an 6 Patientinnen, die an progredienten Carcinomen des Genitales oder der Mamma erkrankt waren, mit 0,04 γ Pyrexal Leukocytenregulationsteste durchgeführt. Der Versuchsverlauf ihrer überprüften Krebsfälle ergab, vorausgesetzt daß keine Knochenmarksmetastasen vorlagen, normale Ergebnisse. Die prozentualen Anstiegswerte der Gesamtleukocyten lagen nach 4 Stunden bei den noch nicht behandelten Patienten zwischen 58 % und 322 %. Erst nach cytostatischer Therapie zeigte sich das Bild einer ausgesprochenen Regulationsstarre. R. Bauer hatte mit 0,1 - 0,2 γ Pyrexal 15 Personen mit Tumoren im Abdominalbereich vor und nach erfolgter Röntgenbehandlung überprüft 6). Hierbei erreichten die Leukocyten vor Therapie im Durchschnitt einen Anstieg des 1,67-fachen Ausgangswertes, wobei sich also die Tumorkranken, ohne daß eine Trennung in Patienten mit oder ohne Knochenmarksmetastasen vorgenommen worden war, ebenfalls nicht wesentlich von den von J. Heilmeyer angegebenen Normalfällen unterschieden. Nach Beendigung der Röntgenbestrahlung war der prozentuale Anstieg sogar noch größer, wenn auch eine zeitliche Verschiebung eintrat.

In unseren Untersuchungen waren an 50 unvorbehandelten Patienten mit klinisch gesicherten bösartigen Geschwülsten Leukocytenregulationsteste durchgeführt worden, die in 82 % der Fälle mit einer maximalen Granulozytenzunahme von nur 128 % eine deutliche Regulationsstarre ergaben. Nur bei 5 von 50 Patienten waren Knochenmetastasen gefunden worden. Hier war der prozentuale Granulozytenanstieg mit maximal 122 % noch niedriger. Bei den übrigen 45 Krebspatienten, bei denen sich weder klinisch noch röntgenologisch Knochenmetastasen nachweisen ließen, fiel auf, daß die Gesamtleukocyten sowie die neutrophilen Granulozyten schon im Ausgangswert zahlenmäßig insgesamt wesentlich höher lagen als diejenigen der Normalfälle (Tab. 7 und Fig. 10). Wenn bei letzteren die Ausgangswerte der Leukocyten im Durchschnitt 4870 und die der neutrophilen Granulozyten 3000 betrugen, dann nach 2 oder 4 Stunden auf 8400 bzw. 5880 anstiegen, so fanden wir bei Patienten mit unvorbehandelten Carcinomen oder Sarkomen durchschnittliche Ausgangswerte, deren Höhe bei den Gesamtleukocyten 6470 und bei den neutrophilen Granulozyten 5390 betrug, wobei aber im Durchschnitt ein maximaler Anstieg von nur 7970 bzw. 6250 erreicht werden konnte. Bei 10 Patienten bestand sogar eine Leukocytose, die zwischen 10 000 und 19 000 Zellen lag. Letzteres bei unseren Malignompatienten gewonnene Ergebnis stimmt mit Untersuchungen von L. Heilmeyer überein, der fast regelmäßig bei allen fortgeschrittenen bösartigen Tumoren das Auftreten einer neutrophilen Granulocytose beschreibt 39). Daneben konnte auch die von Ytrehus und Nordenson bei Carcinomen, vor allem von solchen mit Knochenmetastasen, erwähnte leukämoide Reaktion in einem Fall beobachtet werden, wo bei einer Ausgangsleukocytose von 19 000 nach Reizstoffgaben ein Anstieg bis auf 32 000 Zellen zu verzeichnen war 61). Bei den Granulozyten lag die prozentuale Maximalzunahme mit 190 % von 15 370 auf 30 000 sogar noch etwas höher. Bei getrennter Betrachtung der Leukocytenregulationsteste von Carcinompatienten mit einer Ausgangsleukocytose fiel auf, daß der durchschnittliche prozentuale Höchstanstieg der neutrophilen

Granulocyten mit 117,5 % noch ziemlich stark unter dem Gesamtdurchschnitt blieb. Es muß also, trotz hoher peripherer Leukocytenwerte, im Knochenmark eine Ausschwemmungssperre bestehen, die durch Reizstoffgaben nicht aufgehoben werden kann.

Insgesamt war bei der Versuchsgruppe der unvorbehandelten Carcinomfälle der durchschnittliche prozentuale Anstieg der neutrophilen Granulocyten mit einem Maximum von nur 128,2 % gegenüber 215 % der Normalfälle, deutlich vermindert. Eine Wertung der durchschnittlichen prozentualen Leukocytenzunahme brachte mit 123 % Höchstanstieg, gegenüber der Norm von 215 % noch niedrigere Ergebnisse (Fig. 16). Die niedrigen Werte von Leukocyten und Granulocyten nach Reizstoffinjektion erstreckten sich nicht nur auf Patienten mit hohen Ausgangswerten; auch bei sehr niederen Anfangszahlen, die nach der Wilder'schen Ausgangswertregel normalerweise einen erhöhten Anstieg aufweisen müßten, war eine weitgehende Starre des Granulocytenregulationstests zu verzeichnen.

Um die an unbehandelten Malignompatienten gewonnenen Ergebnisse mit denen bei Schädigung des Knochenmarks durch Vorbehandlung mit Cytostatika, radioaktiven Isotopen oder Röntgenstrahlen vergleichen zu können, wurden an 20 vorbehandelten Patienten mit bösartigen Geschwülsten ebenfalls Versuche mit 0,04 γ Pyrexal durchgeführt, nachdem bereits Keller und Linke durch intravenöse Injektionen von bakteriellem Reizstoff auf eine Methode hingewiesen hatten, toxische Knochenmarksschädigungen frühzeitig zu erkennen (49, 58). Kratsch und Schmermund hatten gefunden, daß bei einer Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion durch eine intensiv durchgeführte cytostatische Therapie der Leukocytenanstieg nach Pyrexalinjektionen ausblieb (54). Es zeigte sich hier, wie auch bei Versuchen von Droste, Dorszewsky u. a. (21), 20) das Bild einer Regulationsstarre mit fast völligem Fehlen von Granulocyten sowie einem flachen Verlauf der Leukocytenkurve.

Der allgemeinen Ansicht, daß durch intensive Röntgenbestrahlung Störungen der Funktion des Knochenmarks auftreten können, stehen jedoch Untersuchungen von R. Bauer gegenüber, der bei 15 Tumorkranken nach Bestrahlung den Leukocytenausgangswert zwar im Mittel um 1/3 erniedrigt fand, auf Pyrexalinjektionen jedoch einen Anstieg auf das 1,95-fache beobachten konnte (6). Danach wird das Maximum des Leukocytenanstiegs einerseits deutlich später erreicht, andererseits bleibt jedoch die Reaktionsbereitschaft des Knochenmarks bestehen. Da das Niveau des Leukocytenpiegels durch Behandlung mit ionisierenden Strahlen gesenkt wird, die Amplitude der Reizbeantwortung aber erhalten bleibt, reiht Bauer die Bestrahlungsleukopenie in die Gruppe der "dysregulativen" Leukopenien (Heilmeyer 38) ein.

Vergleicht man die Ergebnisse, die von uns an Patienten mit behandelten Malignomen gewonnen wurden, mit unserer Normalgruppe, so zeigt sich deutlich die weitgehende Starre im Regulationsgeschehen nach Vorbehandlung. So steht der maximalen prozentualen Zunahme der neutrophilen Granulocyten von 215 % bei den Normalfällen ein Anstieg von nur 108 % bei den vorbehandelten Patienten

gegenüber, was einem Unterschied von 107 % entspricht (Fig. 16). Auch zur Hauptgruppe, den unvorbehandelten Tumorkranken, die ein Maximum von 128 % gezeigt hatte, ergab sich im Höchstanstieg der Granulocyten eine Differenz von 20 % (Fig. 15). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß die Behandlung mit Cytostatika größere Störungen in der Knochenmarksfunktion hervorruft als die Strahlentherapie. Bei Vorbehandlung mit Cytostatika war die Unfähigkeit des Knochenmarks, auf Reizstoffinjektionen mit einer Leukocytenausschwemmung zu reagieren, so groß, daß nicht einmal ein Maximalanstieg von 101 % zustande kam. Bei den Patienten unter Röntgenbestrahlung war das Ergebnis mit 108 % Anstieg kaum besser, so daß hier also keineswegs eine normale oder "dysregulative Reaktion" beobachtet werden konnte. Die Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten ist wohl darin zu sehen, daß lokale Röntgenbestrahlungen geringere allgemeine Wirkung auf die Knochenmarksfunktion zeigen als Cytostatika, die alle Gewebe mit hoher Proliferationsrate beeinflussen können.

In unseren Untersuchungen war bei Patienten, die Störungen im Hypophysen-Nebennierenrinden-System aufwiesen, neben der Verminderung der C-17 Ketosteroid-Ausscheidung im 24 Std.-Urin, eine weitgehende Starre im Granulocytenregulationstest aufgefallen, die mit einem Maximalanstieg der Granulocyten von nur 104 %, gegenüber 215 % in Normalfällen, ziemlich ausgeprägt war. Ebenso zeigte sich in einer zweiten Versuchsgruppe, die aus Patienten mit malignen Tumoren bestand, daß starre Regulationsteste nach Pyrexalinjektion mit einer reduzierten C-17 Ketosteroid-Ausscheidung verbunden sein können. Eine Steuerung der Leukocytenregulation durch die Hypophyse oder Nebennierenrinde schien also durchaus denkbar, zumal Siedeck und Mitarbeiter (67, 68) bei gesunden Personen mit dem Anstieg der Leukocyten ca. 4 - 8 Stunden nach Pyrogeninjektion auch eine erhöhte C-17 Ketosteroidausscheidung gefunden hatten.

Im Rahmen des Eosinophilen-Tests mit ACTH-Injektion zur Prüfung der Nebennierenfunktion hatten Kosenow und Schellong festgestellt, daß neben der signifikanten Verminderung der Eosinophilen auch eine ausgeprägte Vermehrung der neutrophilen Granulocyten auftritt, die z. Teil sogar 200 % und mehr des Ausgangswerts beträgt (53). Aus kombinierten ACTH-Pyrifer-Versuchen hatte Schimert gefolgert, daß die Regulierung der Knochenmarksfunktion, von der Hypophyse ausgehend, über die Nebennierenrinde abläuft, wobei also der Hypophyse im Regulationsablauf eine wichtige Rolle zukommen müsse (65). Keiderling und Westphal hatten bei ersten Untersuchungen über den Regulationsmechanismus die Hypothese aufgestellt, daß durch bakterielle Pyrogene eine "zelluläre Reizung" eintritt, was einen gesteigerten Verbrauch von Corticoiden zur Folge hat, unter deren Wirkung Leukocytose fördernde Faktoren freigesetzt werden (45). Nach Pfeffer und Staudinger ist auf Pyriferinjektion eine Aktivierung der Nebennierenrinde zu beobachten, die sich bei gesunden Versuchspersonen in einer vermehrten Ausscheidung von 11-Oxycorticosteroiden äußert (63). Bíró führt die Wirkung der zugeführten bakteriellen Reizstoffe auf den Organismus auf eine "Stress"-Wirkung im Sinne Selye's (66) zurück, wobei es ebenfalls zu einer Stimulierung des Neurohypophysen-Adrenalsy-

stems kommen soll und die Hormone der Nebennierenrinde auf das Knochenmark einwirken 11). Nach Keiderling und Westphal 45) ist auf Reizstoffgaben auch eine weitgehende Entspeicherung der Nebennierenrinde nachweisbar. Wie Göing, Gruber, Soylemeroglen u. a. (33, 34, 69) jedoch beweisen, treten Fieber und Leukocytenreaktion als Ausdruck der Reizung des Organismus durch Pyrogene, auch nach Entfernung der Hypophyse und Nebennierenrinde auf, so daß das HVL-NNR-System für den Regulationsablauf nur als mitbedingter Faktor gewertet werden kann.

Die Regulierung der Reizantworten des Knochenmarks auf Pyrogene wurde teilweise auch auf ein Gegenspiel zwischen Leber und Milz zurückgeführt 57). Daß diese beiden Organe für die Reizbeantwortung nicht ohne Bedeutung sind, zeigen Untersuchungen von Keller, Heilmeyer, Linke, Weinreich u. a. (47, 48, 38, 58, 71), die bei Milztumoren eine Hemmung des Leukocytenanstiegs nach Pyrogen-Injektionen feststellen konnten. Damit ergibt sich die Möglichkeit, mit dem Leukocytenregulationstest auch eine splenogene Markhemmung nachweisen zu können 47). Bei verschiedenen Lebererkrankungen, vor allem bei Cirrhosen, traten wie bei den Milztumoren Störungen im Regulationsablauf auf, die jedoch nach Abheilung wieder völlig verschwanden 58). Daß hierbei die Ausschwemmungssperre weniger auf Erkrankungen der Leber selbst, als vielmehr auf einer meist gleichzeitigen Miterkrankung der Milz beruht, ergaben Versuche von Keller 47). Damit dürften auch Leber und Milz keine übergeordnete Rolle im gesamten Regulationsablauf nach Injektion von bakteriellem Reizstoff zukommen. Wegen der Vielzahl der im Organismus auftretenden Reaktionen auf unspezifische Reize, scheint eine direkte Wirkung der Reizkörper unwahrscheinlich. Auf der Suche nach einem Überträgerstoff hatten Bergmann und Fritze (10, 24, 25) nach pyrogenen Reizstoffgaben neben Blutbildveränderungen und Fieberreaktionen Strukturveränderungen der Zellmembranen der Granulocyten im Sinne von Ladungsänderungen gefunden, die auf eine Beeinflussung der Zellfunktionen durch Pyrogene schließen lassen. Versuche von Gerbrandy u. a. 32) zeigten, daß die Verwendung von Frischblut als Medium für pyrogene Substanzen, die Latenzzeit von der Injektion bis zum Fieberbeginn wesentlich verkürzte, während Pyrogene, die in Kochsalzlösung inkubiert worden waren, erst nach einer ca. 3 mal längeren Zeit Fieber verursachten. Daher nahmen die Verfasser an, daß die verlängerte Latenzzeit bei Pyrifergaben in NaCl-Lösung darauf beruhe, daß die Substanzen erst einer Reaktion mit dem Blut des Empfängers unterliegen müssen, ehe sie Fieberwirkung haben 32).

Wendt, Cranston, Atkins, Fritze u. a. vermuten, daß im Blut, durch Einwirkung bakterieller Reizstoffe auf die Granulocyten, ein endogenes Pyrogen entsteht, das seinerseits direkt auf die thermoregulatorischen Zentren des Gehirns einwirken soll (72, 73, 16, 1, 2, 3, 4). Untersuchungen von Bennet und Beeson zeigten, daß reine Extrakte polymorphkerniger Leukocyten eine Substanz enthalten, die fiebelerzeugend wirkt, während Extrakte aus Erythrocyten und Lymphocyten diese Fähigkeit nicht hatten 7). Daß das bakterielle Lipopolysaccharid keinen di-

rekten Effekt auf den Organismus haben kann, geht nach Hoff, Komiya, Bryce-Smith u. a. auch daraus hervor, daß nach Nervenblockade oder Rückenmarkdurchtrennung viele, sonst konstant auftretende Antwortreaktionen ausbleiben (43, 52, 13).

Untersuchungen über die Frage, wie sich das bakterielle Pyrogen im Organismus verteilt, stellten Döring und Fritze mit Hilfe eines mit radioaktivem Chrom markierten Lipopolysaccharids aus *Salmonella abortus equi* an (18, 19). Es zeigte sich, daß das markierte bakterielle Pyrogen nach Inkubation selektiv von den Leukocyten gebunden wird, weniger vom Plasma oder von den Erythrocyten (28, 29, 30), was wahrscheinlich macht, daß das bakterielle Pyrogen fast ausschließlich mit den Leukocyten reagiert und von diesen in Lunge, Leber und Milz transportiert wird.

Versuche an Menschenseren mit bakteriellem Reizstoff, die von Hegemann durchgeführt wurden, ergaben, daß sich bei Inkubation des Reizstoffs im Serum ein sekundäres Pyrogen bildet, das gleiche Serum aber auch die Fähigkeit hat, innerhalb einer kurzen Zeit eine Inaktivierung dieses endogenen Pyrogens zu bewirken (35, 36). Somit scheint die pyrogene Reaktion nach intravenöser Injektion von bakteriellen Lipopolysacchariden durch das Gegenspiel zweier konkurrierender endogener Prinzipien bedingt zu sein: auf der einen Seite durch Wirksamkeit des aktivierenden Zellreizes unter Bildung des sekundären Pyrogens, auf der anderen durch die Inaktivierung mit Hilfe eines bestimmten Serumfaktors (17, 44, 56, 64, 76).

Eine der vielen Antwortreaktionen des Organismus auf pyrogene Reize ist die Erhöhung der Körpertemperatur. Um zu prüfen, ob bakterielle Pyrogene auf die Fiebersteigerung einen direkten Einfluß haben, wurden von Fritze Reizstoffinjektionen unmittelbar in den Liquor vorgenommen. Dabei ergab sich jedoch, daß bei intravenöser Applikation die Bedingungen für die Auslösung des Fiebers und der Reaktionen des weißen Blutbildes wesentlich günstiger sind, als über den Liquorweg. Ein direkter zentraler Wirkungsmechanismus bakterieller Substanzen scheint daher als Nebeneffekt zwar nicht ausgeschlossen, jedoch sehr unwahrscheinlich (31). Auch zeigten Untersuchungen von Avargues, King, Wood u. a., daß endogene Pyrogene ebenfalls nur von aktiven und funktionstüchtigen Granulocyten abgegeben werden. Diese Substanzen greifen dann zentral an den thermoregulatorischen und blutregulierenden Zentren an (5, 51). Aus anderen Zellen konnten bis jetzt noch keine solchen endogenen Pyrogene isoliert werden.

Aus den bisher gewonnenen Ergebnissen läßt sich eine Hypothese über den Mechanismus des Regulationsablaufes aufstellen: die durch Injektion ins Blut gelangten hitzestabilen Endotoxine werden von den Granulocyten aufgenommen, von diesen weitertransportiert und dann, in der Anfangsperiode, in der Lunge, später in der Leber und weniger in der Milz angereichert. Dabei entstehen über enzymatische Prozesse endogene Fieberstoffe, welche ihrerseits nervöse Zentren stimulieren und so Fieber und vor allem Blutbildveränderungen als Ausdruck einer

Knochenmarksreizung entstehen lassen. Dadurch wäre auch die Latenzzeit zu erklären, die bis zum Auftreten der signifikanten Blutbildveränderungen zu beobachten ist.

Auf Grund der Untersuchungen über den Mechanismus der Leukocyten- bzw. Granulocytenreaktion kann nun gefolgert werden, daß die von uns bei Patienten mit unvorbehandelten bösartigen Geschwülsten gefundene Schwäche des Knochenmarks, auf Pyrogeninjektionen mit einer Ausschwemmung der Leukocyten, vor allem der neutrophilen Granulocyten, in die Peripherie zu antworten, primär weder auf eine Störung im Hypophysen-NNR-System, noch auf eine Schädigung der Leber- und Milzfunktion zurückzuführen ist. Es besteht die Möglichkeit, daß eine beginnende und klinisch noch nicht erfaßbare Knochenmarkskarzinose die Ursache der Ausschwemmungssperre sein kann, die sich dann jedoch nicht in einem so hohen Prozentsatz (80,2 %) der von uns untersuchten Patienten äußern würde. Wahrscheinlicher ist die Annahme, daß durch die karzinomatöse Erkrankung eine myeloische Insuffizienz hervorgerufen wird, welche als Ursache der Regulationsstarre anzusprechen ist, wobei weiterhin ungeklärt bleibt, warum bei den restlichen 18,0 % keine Regulationshemmung auftrat.

Diese Insuffizienz könnte darauf beruhen, daß die verschiedenen Zellsysteme, insbesondere die der Granulopoese, durch toxische Einflüsse in ihrer Regenerations- und Reifungsphase geschädigt werden.

Ferner könnten auch jene Störungen der normalen Knochenmarksfunktion, die sich vor allem in leukämoiden Blutreaktionen, verbunden mit starren Regulationstesten, äußerten, als Folge einer allgemeinen Sensibilisierung durch Zerfallsprodukte des Carcinoms gedeutet werden, da merkwürdigerweise nicht in erster Linie die ins Mark metastasierenden Tumoren zu solchen Reizleukocytosen führen, sondern Organcarcinome, ohne oder mit kaum nachweisbarer Metastasierung (57a). Es ist aber auch eine latente Markinsuffizienz als Ausdruck einer ungewöhnlichen Beanspruchung des gesamten hämatopoetischen und reticulohistiozytären Mesenchyms denkbar, die völlig symptomlos bleiben kann, solange das Knochenmark keiner Belastung unterworfen wird. So wäre zu erklären, daß auch normal dosierte Cytostatika oder Röntgenbestrahlungen akut sich manifestierende Störungen der Hämatopoese auslösen können.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß neutrophile Granulocyten eine Lebensdauer, einschließlich Bildungszeit, von 6 Tagen haben und die Schädigung entsprechend schnell in Erscheinung tritt.

Aus diesen Gründen ergeben sich auch für die Therapie solcher an bösartigen Geschwülsten erkrankter Patienten praktische Folgerungen. Als häufige Nebenreaktion nach cytostatischer oder Röntgentherapie ist eine Depression des Knochenmarks bekannt (12), die sich nach der Häufigkeit in erniedrigter Granulocyten- und Thrombocytenzahl und Anämie im peripheren Blutbild äußert. Wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, können bei einer großen Zahl von Patienten jedoch primäre Störungen im leukopoetischen System bestehen, ohne daß diese, bei ausschließlicher

Beobachtung des Blutbildes, zunächst nach außen hin zu Tage treten. Da diese Ergebnisse bei spezifischen Behandlungsversuchen mit Strahlentherapie und radiomimetischen Substanzen wegen der mitosehemmenden Wirkung auf Knochenmarksjugendformen der Erythro-, Granulo- und Thrombopoese und schon vorhandener granulozytärer Regulationsinsuffizienz zu besonderer Vorsicht mahnen, ist vor Beginn, vor allem der cytostatischen Therapie, die Durchführung des Leukocyten- bzw. Granulocytentests mit bakteriellem Reizstoff, auch bei Patienten mit normalen oder erhöhten Leukocytenzahlen unerlässlich. Die Dosierung und Behandlungsdauer muß also auf diese latente Markinsuffizienz abgestimmt werden. Darüber hinaus läßt sich mit dieser Funktionsprobe der Verlauf der cytostatischen- oder Röntgentherapie, hinsichtlich der Wirkung auf das Knochenmark, gut verfolgen, ohne daß dadurch dem Patienten eine Belastung entsteht.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Mit 0,04 γ eines Lipopolysaccharides aus *Salmonella abortus equi* ("Pyrexal") wurden bei insgesamt 153 Personen Leukocyten- bzw. Granulocytenregulationsteste durchgeführt. Zur Erlangung von Normalwerten wurden an 20 Normalpersonen Vorversuche unternommen und die gewonnenen Ergebnisse mit früheren Untersuchungen verglichen. Bei der Hauptgruppe mit 50 Patienten, welche an bösartigen Geschwülsten erkrankt, jedoch noch nicht mit Röntgenstrahlen oder Cytostatika behandelt waren, war insgesamt ein mangelnder Anstieg der Gesamt-leukocyten und der neutrophilen Granulocyten auf Reizstoffgaben sowie im Durchschnitt erhöhte Leukocytenausgangswerte aufgefallen.

Wie Versuche an 20 Karzinompatienten, die mit Cytostatika, radioaktiven Isotopen und Röntgenstrahlen vorbehandelt waren, zeigten, wird der bereits gestörte Regulationsablauf in solchen Fällen völlig starr. Dabei ist die Schädigung des Knochenmarks durch Behandlung mit Cytostatika stärker als bei Therapie mit Röntgenstrahlen oder radioaktiven Isotopen.

Es wurden vor, während und nach Therapie Verlaufskontrollen durchgeführt, um an Hand des Granulocytenregulationstestes die Wirkung der cytostatischen bzw. Röntgentherapie auf das Knochenmark, im Hinblick auf Dosierung und Behandlungsdauer, verfolgen zu können.

Bei Patienten mit Erkrankungen des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems hatten Untersuchungen mit Pyrexal niedrige Granulocytenwerte ergeben; ebenso waren starre Granulocytenteste von 10 Krebskranken mit erniedrigter C-17-Ketosteroidausscheidung verbunden, was eine Beteiligung der Nebennierenrinde vermuten läßt. Die gewonnenen Ergebnisse sowie der Mechanismus des Regulationsablaufes nach intravenöser Applikation bakterieller Pyrogene wurden besprochen und diskutiert.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. ATKINS, E., ALLISON, F., SMITH, M.S., WOOD, W.B. Studies on the antipyretic action of Cortisone in pyrogen-induced fever.
(J. Exp. Med.: 101, 353, 1955)
2. ATKINS, E., WOOD, W.B. Studies on the pathogenesis of fever:
I. The presence of transferable pyrogen in the blood stream following the injection of typhoid vaccine.
(J. Exp. Med.: 101, 519, 1955)
3. ATKINS, E., WOOD, W.B. Studies on the pathogenesis of fever:
II. Identification of an endogenous pyrogen in the blood stream, following the injection of typhoid vaccine
(J. Exp. Med.: 102, 499, 1955)
4. ATKINS, E., WEI CHENG HUANG Studies on the pathogenesis of fever with influenzal viruses
(J. Exp. Med.: 107, 383, 1958)
5. AVARGUES, M. Recherches sur la régulation de l'activité leucopoiétique de la moelle osseuse
(Path. et Biol. (Paris): 7, 85, 1959)
6. BAUER, R., SCHOEN, D., FISCHER, W. Über die Wirkung pyrogener Reize auf die Leukocytenwerte von bestrahlten Patienten (Strahlentherapie: 110, 10, 1959)
7. BENNET, J.L., BEESON, P.B. Studies on the pathogenesis of fever:
The effect of injection of extracts and suspensions of uninfected rabbits tissues upon the body temperature of normal rabbits
(J. Exp. Med.: 98, 477, 1953)
8. BERG, E., BRICHZY, W., BRAUNHOFER, J., SCHRICKER, K. Th. Vorläufige Erfahrungen mit pyrogenen Lipopolysacchariden
(Dtsch. Med. Wschr.: 81, 1156, 1956)
9. BERG, G., BRICHZY, W., BRAUNHOFER, J., SCHRICKER, K. Th. Klinische Erfahrungen mit pyrogenen Lipopolysacchariden
(Verh. dtsch. Ges. inn. Med.: 62, 353, 1956)
10. BERGMANN, H., BUSCHMANN, G., DOERING, P., FRITZE, E., WENDT, F. Der Einfluß bakterieller Pyrogene (Lipopolysaccharide) auf die Phagozytoseaktivität der Granulocyten und auf die elektrische Oberflächenladung menschlicher Blutzellen
(Klin. Wschr.: 32, 500, 1954)

11. BIRO, L., SELMEC, J.,
BUDAHAZI, M.,
BATORI, G. Beiträge zum Pathomechanismus der durch
bakterielle Reizstoffe verursachten Änderung
der Leukocytenzahl
(Wien Klin. Wschr.: 72, 174, 1960)
12. BORKENSTEIN, E. Untersuchungen über die cytopoetische Funk-
tion des Knochenmarks bei normalen periphe-
ren Leukocytenzahlen
(Wien Med. Wschr.: 102, 116, 1952)
13. BRYCE-SMITH, R.,
COLES, D.R., COOPER, K.E. The effects of intravenous pyrogen upon the
radiant heat induced vasodilation in man
(J. Physiol. (London): 145, 77, 1959)
14. BUTTER, U.,
THOMAS, G. Der Einfluß von Lipopolysaccharid auf die
Wanderungsgeschwindigkeit menschlicher
Granulocyten
(Münch. Med. Wschr.: 98, 1240, 1956)
15. CHEN, H.P., WALZ, D.V. Leukemoid reaction in the bone marrow
associated with malignant neoplasm
(Amer. J. Clin. Path.: 29, 345, 1958)
16. CRANSTON, W.J.,
GOODALE, jr. F.,
SNELL, E.W., WENDT, F. The role of Leucocytes in the initial
action of bacterial pyrogen in man
(Clin. Sci.: 15, 219, 1956)
17. DELAUNAY, A.,
PELLETIER, M.,
HENON, M., BAZIN, S. La properdiné. Etat actuel de la
question
(Rev. Path. gén.: 58, 457, 1958)
18. DOERING, P., FRITZE, E. Über die Verteilung eines bakteriellen
Endotoxins im Blut
(Z. ges. exp. Med.: 132, 328, 1959)
19. DOERING, P., CLEMENS, H., Die Verteilung eines markierten Endotoxins
FRITZE, E. im Organismus
(Z. ges. exp. Med.: 131, 334, 1959)
20. DROSTE, R.,
DORZEWSKY, E. Bemerkenswerte Regulationsabweichungen
im Knochenmarkfunktionstest unter hochdo-
sierter Prednisolon Medikation bei der Ratte
(Klin. Wschr.: 37, 42, 1959)
21. DROSTE, R.,
DORZEWSKY, E.,
KOCH, E. Untersuchungen zur Frage der toxischen Blut-
schäden bei der Ratte durch hochdosierte zyk-
lische N-Lost-Phosphamidester.
(Ärztl. Forsch.: 13, 27, 1959)

22. EICHENBERGER, E., SCHMIDHAUSER-KOPP, M., HURNI, H., FRISCAY, M., WESTPHAL, O. Biologische Wirkungen eines hochgereinigten Pyrogens (Lipopolysaccharid) aus Salmonella abortus equi
(Schweiz. Med. Wschr.: 85, 1190, 1955)
23. EICHENBERGER, E., SCHÖNHOLZER, G. Fibrinolyse als Form der unspezifischen Reizbeantwortung
(Verh. dtsch. Ges. inn. Med.: 62, 200, 1956)
24. FRITZE, E., DOERING, P., MANECKE, H., SCHOEN, R. Oberflächenveränderungen der Blutzellen durch pyrogene Reizstoffe
(Schweiz. Med. Wschr.: 83, 782, 1953)
25. FRITZE, E., WENDT, F. Zum Wirkungsmechanismus bakterieller Lipopolysaccharide
(Klin. Wschr.: 33, 523, 575, 1955)
26. FRITZE, E. Die Beantwortung bakterieller Reize durch die neutrophilen Granulocyten
(Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med.: 62, 204, 1956)
27. FRITZE, E. Zelluläre und humorale "Abwehr"-Systeme und Reaktionen
(Erg. Inn. Med. u. Kinderheilk.: 9, 282, 1958)
28. FRITZE, E., DOERING, P., HERLYN, H. Der Einfluß verschiedener Pharmaka auf die Verteilung eines markierten Endotoxins im Organismus
(Z. ges. exp. Med.: 132, 321, 1959)
29. FRITZE, E., DOERING, P. Der Transport eines markierten Endotoxins im Blut
(Z. ges. exp. Med.: 132, 334, 1959)
30. FRITZE, E., DOERING, P. Der Einfluß der Pyrogengewöhnung (Toleranz) auf die Verteilung eines markierten Endotoxins im Organismus
(Z. ges. exp. Med.: 132, 337, 1959)
31. FRITZE, E., SCHNEIDER, H.H., v. VOIGT, J. Zur Wirkung bakterieller Pyrogene bei intravenöser und intrathekalen Injektion
(Z. f. exp. Med.: 1960)
32. GERBRANDY, J., CRANSTON, W.J., SNELL, E.S. The initial process in the action of bacterial pyrogens in man
(Clin. Sci.: 13, 453, 1954)

33. GÖING, H., MICKE, H. Die Bedeutung der vegetativen Zentren und des sympathischen Nervensystems für die Fieber- und Leukocytenreaktion nach bakteriellen Pyrogenen
(Z. ges. exp. Med.: 133, 386, 1960)
34. GRUBER, K.,
OBERNDORFER, E.M. Hypophysen-Nebennierenrinden-System und Leukocytenregulation, studiert am Modell des Pyriferversuchs
(Ärztl. Forschg.: 8, 523, 1954)
35. HEGEMANN, F. Studien über die Natur des fieberneutralisierenden Faktors im menschlichen Blut I.
(Z. f. Immun. u. exp. Therap.: 112, 340, 1955)
36. HEGEMANN, F. Studien über die Natur des fieberneutralisierenden Faktors im normalen menschlichen Blut II.
(Z. f. Imm. u. exp. Therap.: 113, 201, 1956)
37. HEGEMANN, F. Experimenteller Beitrag zum "Properdinproblem".
(Verh. dtsh. Ges. f. Inn. Med.: 62, 327, 1956)
38. HEILMEYER, J. Funktionsprüfung der Leukopoese des Knochenmarks.
(Dtsch. med. Wschr.: 82, 646, 1957)
39. HEILMEYER, L.,
HEGEMANN, H. Handbuch der inneren Medizin, 4. Auflage, 1951, Bd. 8: Blut und Blutkrankheiten 1951, Berlin, Göttingen, Heidelberg
40. HENNING, N. Klinische Laboratoriumsdiagnostik; München, Berlin, Urban und Schwarzenberg 1959
41. HÖRDER, M.H.,
KICKHÖFEN, B.,
WENDT, F. Aktivierung der Fibrinolyse beim Menschen durch ein bakterielles Pyrogen.
(Klin. Wschr.: 36, 164, 1958)
42. HOFF, F. Über die zentralnervöse Regulation des Blutes.
(Z. f. exp. Med.: 63, 277, 1928)
43. HOFF, F. Bemerkungen zum Problem der unspezifischen Abwehrvorgänge.
(Verh. deutsch. Ges. f. inn. Med.: 62, 209, 1956).
44. ISLIKER, H. Stand und Probleme der Erforschung des Properdinsystems.
(Verh. dtsh. Ges. f. inn. Med.: 62, 197, 1956).

45. KEIDERLING, W.,
WESTPHAL, O. Über die Stimulierung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems durch bakterielle Reizstoffe.
(Verh. dtsh. Ges. f. inn. Med.: 57, 66, 1951)
46. KEIDERLING, W.,
WÖHLER, F.,
WESTPHAL, O. Experimentelle Untersuchungen zur Differenzierung der therapeutischen Wirkungen von bakterieller Vaccine, reinem Polysaccharid, Pyrogen und acetylierten Polysaccharid-Derivaten aus gramnegativen Bakterien.
(Ard. exp. Path. u. Pharm.: 217, 293, 1953).
47. KELLER, H.M. Knochenmarksfunktion bei Lebererkrankungen und Splenomegalien, untersucht mit unspezifischem Reizstoff.
(5. Kongr. Europ. Ges. Hämat.: 333, 1956)
48. KELLER, H.M. Ergebnisse der Knochenmarksfunktionsprüfung bei apyrogenen Dosen eines unspezifischen Reizstoffes (Sä 1083 II/IV) bei Splenomegalien.
(Helvet. med. acta: , Ser. A: 23, 656, 1956)
49. KELLER, H.M. Die Antwort des normalen und pathologischen Knochenmarks auf apyrogene Dosen eines unspezifischen Reizstoffes.
(Verh. dtsh. Ges. f. inn. Med.: 62, 546, 1956)
50. KELLER, H.M.,
HEILMEYER, J. Knochenmarksfunktionsprüfung mit unspezifischen Reizstoffen.
(Klin. Wschr.: 37, 1003, 1959)
51. KING, M.K.,
WOOD jr. W.B. Studies on the pathogenesis of fever.
(J. Exp. Med.: 107, 279, 291, 305, 1958)
52. KOMIYA, E. Die nervöse Regulation der Blutkörperchen.
(5. Kongr. Europ. Ges. Hämat.: 179, 1956)
53. KOSENOW, W.,
SCHELLONG, E. Fluoreszenzmikroskopische Differentialzählung der Leukocyten beim ACTH-Test.
(Klin. Wschr.: 36, 22, 1958)
54. KRATSCH, E.,
SCHMERMUND, K.J. Die Überwachung der Knochenmarksfunktion bei der cytostatischen Behandlung bösartiger Geschwülste.
(Med. Klin.: 54, 1238, 1959)
55. KÜCHMEISTER, H. Klinische Funktionsdiagnostik 1. Aufl.
Stuttgart, G. Thieme Verlag. 1956)

56. LANDY, M.,
PILLEMER, L. Elevation of properdin levels in mice
following administration of bacterial Lipo-
polysaccharids.
(J. Exp. Med.: 103, 823, 1956)
57. LINKE, A.,
SCHRICKER, K. Th. Die Bedeutung von Leber und Milz für die
neurohumorale Regulation der Leukocyten.
(Verh. dtsh. Ges.inn.Med.: 62, 530, 1956)
- 57a. LINKE, A. Neutrophile, eosinophile und erythroleukämi-
sche Blutreaktion bei Karzinomen
(Schweiz. Med. Wschr.: 38, 39, 950, 1955)
58. LINKE, A.
v. RANSBEEK, R.,
SCHRICKER, K. Th. Die Antwort des normalen und pathologischen
Knochenmarks auf unspezifische Reize.
(Verh. dtsh. Ges.inn.Med.: 62, 543, 1956)
59. MENEGHINI, P. Fibrinolytic treatment of thrombo-embolic
diseases with purified bacterial pyrogens.
(Acta haemat. (Basel): 19, 65, 1958)
60. MEYER'ROHN, J. Die Antwortreaktion des Organismus auf Appli-
kation von bakteriellen Reizstoffen
(Verh. dtsh. Ges.inn.Med.: 62, 341, 1956)
61. NORDENSON, N.G. Leukaemoid reactions in adults.
A study of 152 cases.
(Nord. Med.: 61, 954, 1959)
62. PAPE, R., FRANZ, H. Der Leukocyten test zur Feststellung reaktiver
Vorgänge nach schwacher Röntgenbestrahlung.
(Wien. med. Wschr.: 106, 812, 1956)
63. PFEFFER, K.H.,
STAUDINGER, H. J. Die Nebennierenrindenhormonausscheidung
während und nach künstlichem Fieber.
(Klin. Wschr.: 29, 325, 1951)
64. PILLEMER, L.,
WEDGWOOD, R. J. The nature and interactions of the properdin
system.
(Acta haemat. (Basel): 20, 253, 1958)
65. SCHIMERT, P. Einfluß der Hypophyse auf die Leukocyten-
regulation.
(Verh. dtsh. Ges.inn.Med.: 57, 72, 1951)
66. SELYE, H. Der heutige Stand der Stress-Konzeption.
(Münch. Med. Wschr.: 15, 426, 1953)
67. SIEDEK, H.,
HÄUSLER, H. Ph. Über die Wirkungsweise von Pyrogenen.
(Dtsch. med. Wschr.: 80, 1128, 1955)

68. SIEDEK, H.,
MOSTBECK, A.,
SCHNETZ, E. Über die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden
und 17-Hydroxycorticoiden bei künstlichem
Fieber.
(Wien. klin. Wschr.: 71, 860, 1959)
69. SOYLEMOEROGLU, B.,
WELLS, J. A. Comparism of leucocyte response to ACTH
and bacterial pyrogen.
(Proc. Soc. Exp. Biol. Med.: 77, 43, 1959)
70. STICH, W., MARX, R.,
EHRHART, H. Hämatologie des Diabetes mellitus und
Rastinon-Therapie.
(Dtsch. med. Wschr.: 82, 1533, 1957)
71. WEINREICH, J.,
BUSSMANN, J.,
MAPPE, G. Untersuchungen über die Beziehungen zwischen
Milz und Knochenmark bei Ratten mit Hilfe
einer Knochenmarksprüfung.
(Z. ges. exp. Med.: 133, 221, 1960)
72. WENDT, F., CRANSTON,
W. J., GOODALE, jr. F.,
SNELL, E. Zur Toleranzentwicklung nach Pyrogeninjek-
tion. Quantitative Bewertung der Fieberreaktion.
(Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.: 62, 334, 1956)
73. WENDT, F., KIM., J. Y. Verhalten der zirkulierenden neutrophilen Gra-
nulocyten nach Injektion von bakteriellem En-
dotoxin und endogenem Pyrogen.
(Z. f. d. ges. exp. Med.: 131, 246, 1959)
74. WOOD jr., W. B. The role of endogenous pyrogen in the genesis
of fever.
(Lancet: 1958, III, 53)
75. WESTPHAL, O.,
LÜDERITZ, O.,
EICHENBERGER, E.,
NETER, E. Chemische Wirkgruppe in bakteriellen
Lipopolysaccharid - Reizstoffen.
(Dtsch. Z. Verdauungs- u. Stoffwechsel-
krh: 15, 170, 1955)
76. WESTPHAL, O. Hochgereinigte Reizstoffe und Prinzipien ihrer
Wirkungsanalyse.
(Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.: 62, 192, 1956)
77. ZACH, J., GEBERT, E. Untersuchungen über die Leukocytenregulation
bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems.
(Klin. Wschr.: 34, 749, 1956)

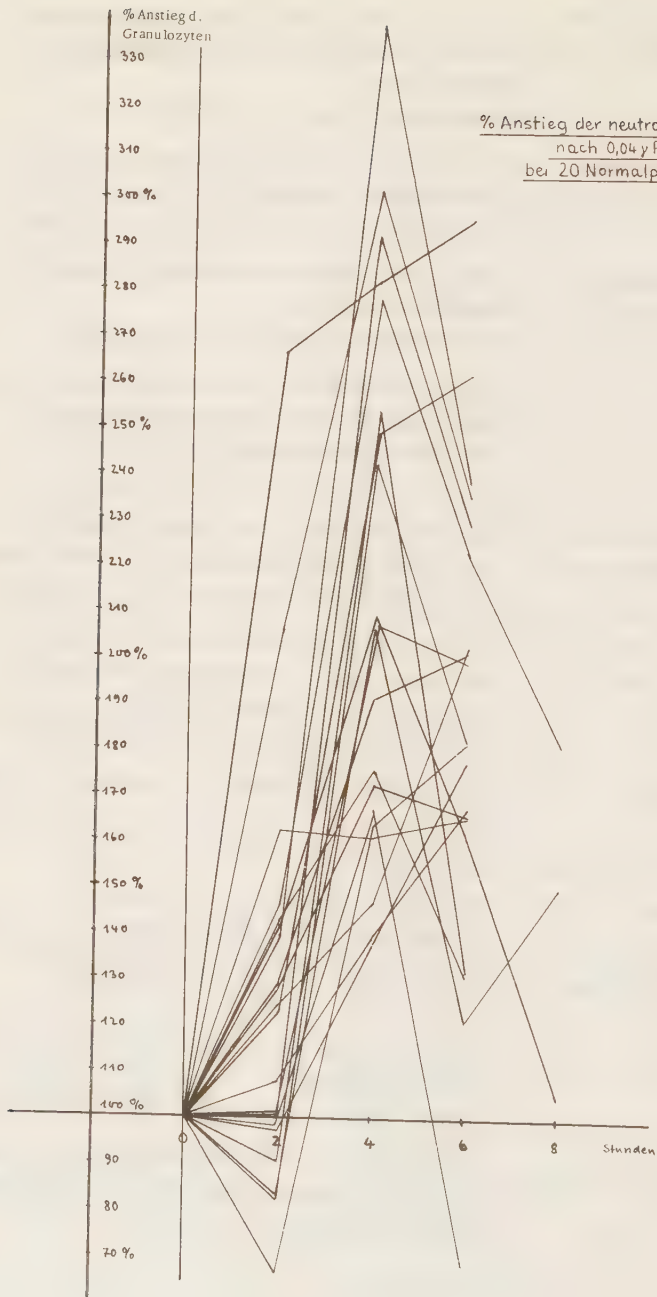
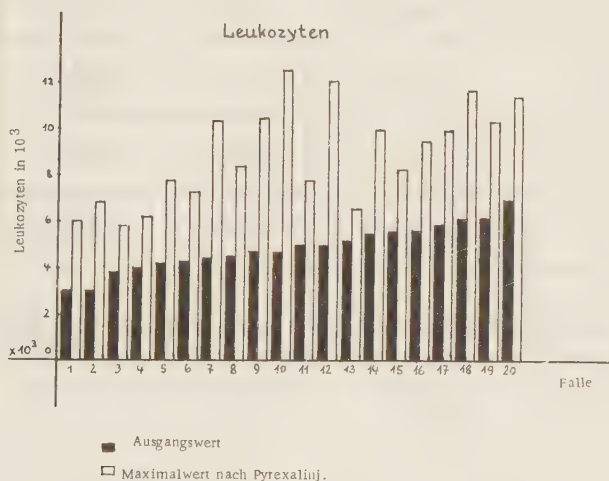
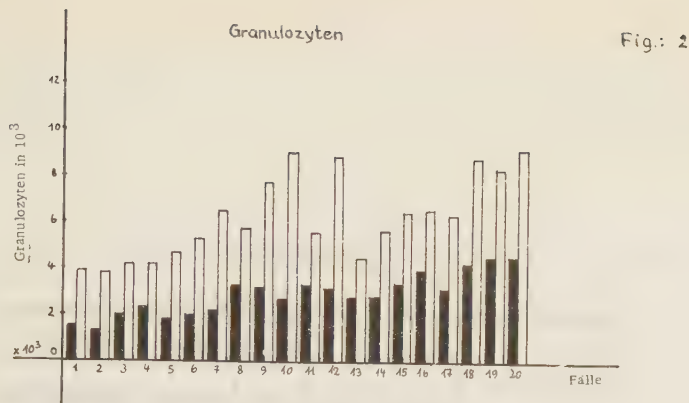


Fig.: 1

% Anstieg der neutroph. Granulozyten
nach 0,04 g Pyrexal
bei 20 Normalpersonen



Verhalten der neutroph. Granulozyten und der Gesamtleukozyten
nach Injektion von 0,04 g Pyrexal i.v. bei 20 Normalpersonen

Tabelle 1

Stunden	Abs. Zahl d. Leukozyten	Abs. Zahl d. Granulozyten	% Anstieg d. Granulozyten
0	4873	2896	100,0
2	5378	3492	126,6
4	8405	5882	215,2
6	7644	5205	186,6

Durchschnittswerte der Normalfälle (20 Pers.)

Absolut. Zahl d.
Leukozyten u. d.
Granulozyten

% Anstieg d.
Granulozyten

Durchschnittswerte der Normalfälle
(20 Personen)

Fig.: 3

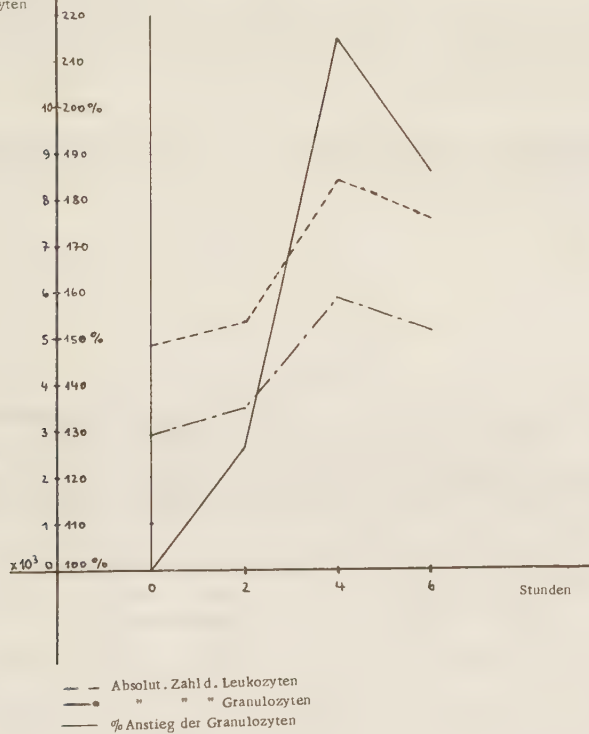


Tabelle 2

Zellart	vor Injekt.	nach 2 Std.	nach 4 Std.	nach 6 Std.	nach 8 Std.	nach 10 Std.	nach 24 Std.
My							
Mt							
St	3	3	10	5	2	3	3
Sg	41	49	63	66	58	57	50
Eo	7	8	5	2	3	6	8
Ba	2	-	-	-	-	1	-
Ly	41	35	15	20	34	28	33
Mo	6	5	7	7	3	5	6

Differentialblutbild bei einem Normalfall, mit 24-stündiger Versuchsdauer

Tabelle 3

Stunden	Abs. Zahl d. Leukozyten	Abs. Zahl d. Granulozyten	% Anstieg d. Granulozyten	Abs. Zahl d. Eosinophilen	% Anstieg d. Eosinophilen	Abs. Zahl d. Lymphozyten	% Anstieg d. Lymphozyten
vor Inj.	6650	3525	100,0	466	100,0	2727	100,0
2	6600	3960	112,3	528	113,3	2310	84,6
4	11050	8619	244,2	553	118,7	1658	60,7
6	9400	6862	194,6	188	40,3	1880	68,9
8	9850	6206	176,1	296	63,5	3332	122,1
10	10000	6700	190,0	600	128,7	2800	102,6
24	4800	2928	83,1	384	82,4	1584	58,1

Leukozytenregulationstest bei einem Normalfall, mit besonderer Berücksichtigung der Granulozyten, Eosinophilen u. Lymphozyten (über 24-Std. beobachtet)

Fig.: 4

Normalfall über 24 Stunden

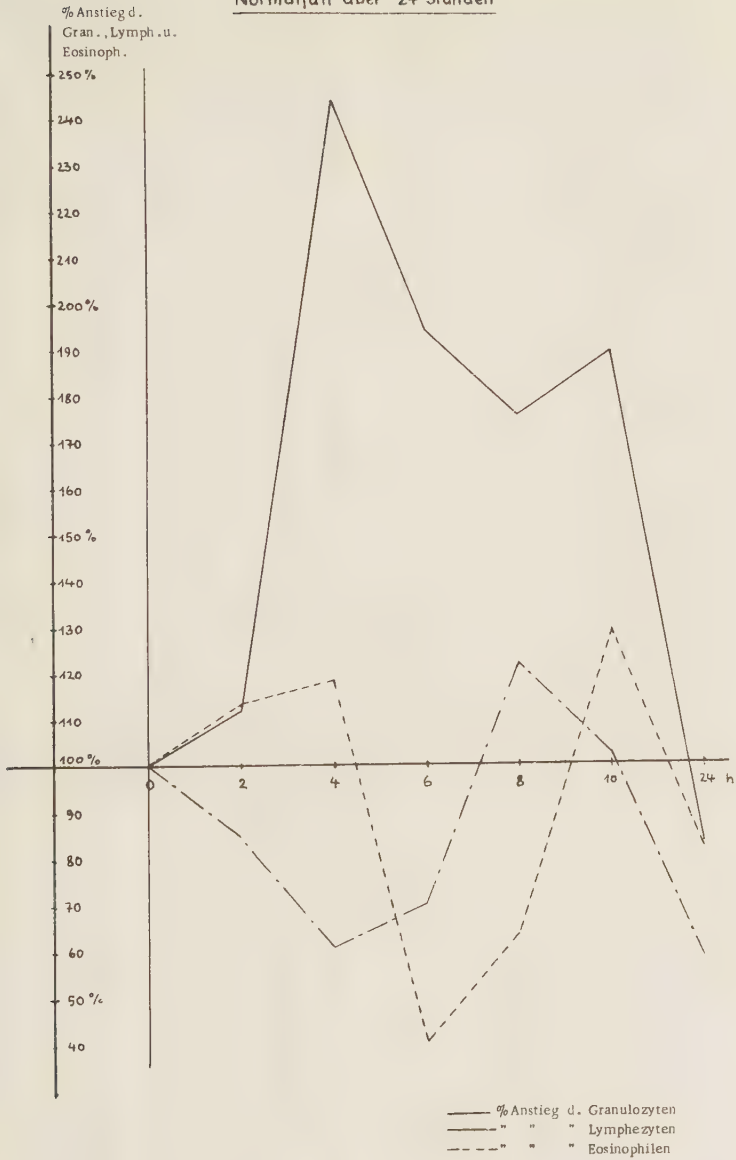
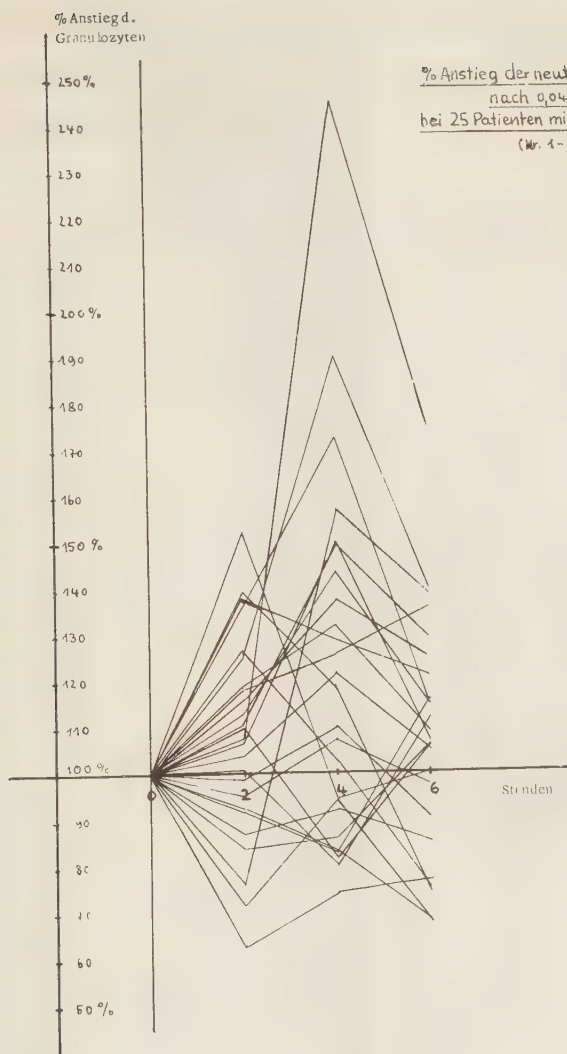


Tabelle 4

Prozentualer Anstieg der neutroph Granulozyten bei 50 unvorbehandelten Malignompatienten

Lfd. Nr.	Protokoll Nr.	Geschl. u. Alter	Diagnose	Metastasen	% Anstieg der neutrophilen Granulozyten			
					n. 2 Std.	n. 4 Std.	n. 6 Std.	Max. Diff.
1	I/40	♀ 70	Magen - Ca	Leber u. Knochen	92,5	82,9	68,1	- 31,9
2	23	♀ 64	"		127,1	102,5	75,3	+ 27,2
3	23	♀ 66	"		86,9	32,1	87,3	- 15,1
4	33	♀ 53	"	Leber -	71,5	94,7	100,0	- 0,0
5	40	♀ 70	"		107,7	245,5	175,3	+ 145,5
6	48	♀ 54	"		118,0	135,7	136,0	+ 36,0
7	II/41	♀ 61	"	Drüsen -	100,6	80,0	111,9	+ 41,9
8	21	♂ 75	"	Lungen -	144,0	150,0	129,5	+ 50,0
9	25	♂ 68	"	Peritoneum	126,5	190,7	140,0	+ 90,7
10	36	♀ 62	"	Drüsen -	109,9	81,5	106,2	+ 9,9
11	74	♀ 61	"		152,6	94,0	67,6	+ 52,6
12	85	♂ 73	"		63,0	74,1	76,7	- 37,0
13	86	♂ 72	"		113,0	144,0	115,2	+ 44,0
14	I/24	♀ 60	Bronchial - Ca		103,8	122,1	105,2	+ 22,1
15	I/43	♂ 56	"	Drüsen -	118,6	132,2	109,3	+ 32,2
16	33	♂ 63	"	Lungen -	95,4	107,5	97,5	+ 7,5
17	41	♂ 62	"		98,8	110,3	90,4	+ 10,3
18	61	♂ 59	"	Mediastinum	136,2	122,5	115,0	+ 22,5
19	82	♂ 75	"	"	91,9	83,2	115,6	+ 15,6
20	91	♂ 57	"	"	83,9	86,2	106,2	+ 6,2
21	I/2	♀ 55	Mamma - Ca	Leber -	107,6	150,0	107,3	+ 50,0
22	4	♀ 52	"		76,0	157,6	130,1	+ 57,6
23	41	♀ 62	"	Knochen -	138,0	129,2	136,3	+ 38,0
24	53	♀ 39	"	Lungen -	115,8	137,7	125,1	+ 37,7
25	II/56	♀ 45	"	Drüsen -	139,1	118,0	74,0	+ 39,1
26	65	♀ 56	"		44,1	147,1	75,2	+ 47,1
27	90	♀ 38	"	Knochen -	57,7	171,7	102,0	+ 71,7
28	II/50	♀ 52	Gallenblasen - Ca		90,0	126,7	124,3	+ 26,7
29	II/9	♀ 64	"	Leber -	157,2	193,1	149,1	+ 93,1
30	71	♀ 63	"		149,3	135,4	140,0	+ 40,0
31	II/37	♂ 59	Gallengangs - Ca	Leber -	92,2	98,6	85,9	- 14,1
32	68	♀ 86	"	Knochen -	77,6	182,4	99,6	+ 72,4
33	II/28	♀ 67	Colon - Ca		88,5	140,2	123,6	+ 40,2
34	48	♀ 61	"		87,6	120,3	86,3	+ 20,3
35	I/17	♀ 63	Ovarial - Ca	Lungen -	86,6	104,7	104,1	+ 4,7
36	II/45	♀ 43	"		84,0	166,9	184,1	+ 84,1
37	II/39	♀ 40	Collum - Ca	Lungen -	110,1	106,1	144,6	+ 44,6
38	46	♀ 39	"	Leber -	104,2	103,9	94,0	+ 4,2
39	I/12	♀ 82	Corpus ut. - Ca	Leber -	93,0	120,1	102,0	+ 20,1
40	II/33	♂ 63	Prostata - Ca		166,4	193,7	132,8	+ 93,7
41	II/18	♂ 64	Hypernephrom		80,5	96,0	80,3	- 19,7
42	II/47	♀ 56	Bauchdecken - Ca	Leber u. Knochen	70,3	55,3	62,6	- 44,7
43	II/76	♀ 71	Rectum - Ca		108,5	122,0	95,1	+ 22,0
44	II/24	♂ 68	Pankreas Kopf - Ca		93,2	71,1	84,1	- 28,9
45	II/57	♀ 59	Ösophagus - Ca		122,0	244,1	201,0	+ 144,1
46	I/22	♀ 57	Struma maligna		153,0	144,0	145,1	+ 53,0
47	II/2	♀ 60	reht. Rectum - Sa	Lungen -	111,5	140,6	126,4	+ 40,6
48	8	♀ 52	polym. Sa. zur Mag. u. Blasen	Leber -	124,9	154,3	130,6	+ 54,3
49	32	♀ 18	retroth. Sa. d. Kniefers		93,5	145,6	109,8	+ 45,6
50	55	♀ 42	retroperit. Sa.		94,9	102,3	89,3	+ 2,3

Fig.: 5a



% Anstieg der neutroph. Granulozyten
nach 0,04 g Pyrexal
bei 25 Patienten mit unvorbeh. Malignomen
(Nr. 1-25)

Fig.: 5b

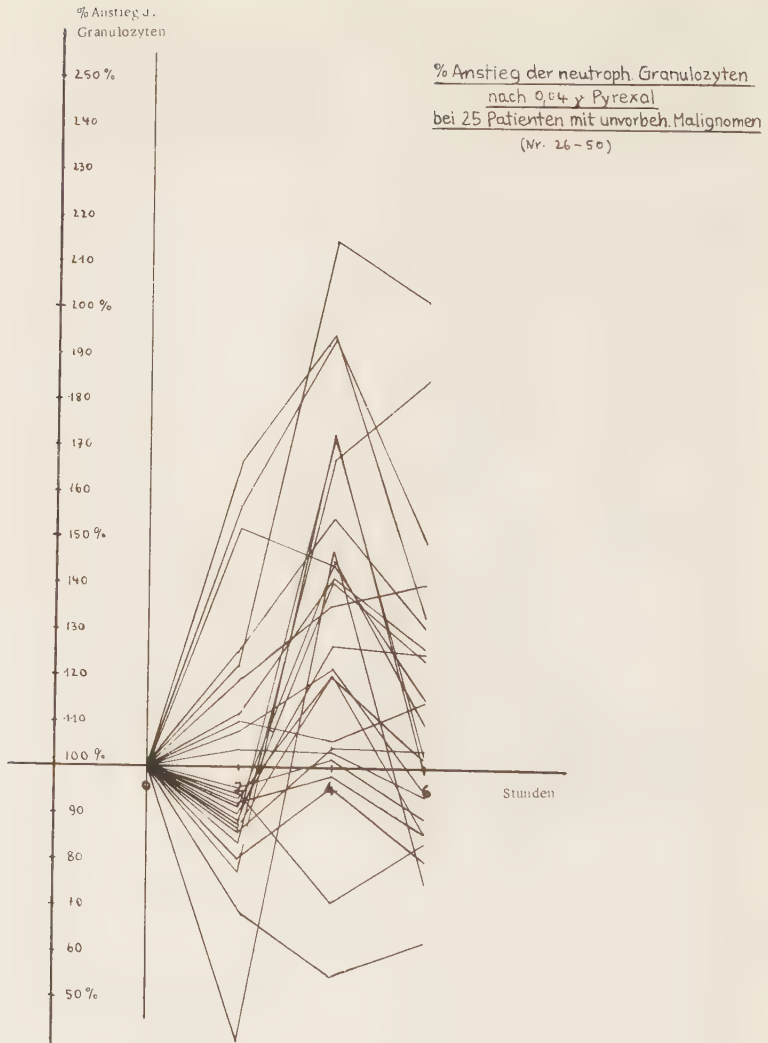


Fig. : 6



Tabelle 5

Stunden	Abs. Zahl d.	Abs. Zahl d.	% Anstieg d.
	Leukozyten	Granulozyten	Granulozyten
0	6467	5393	100,0
2	6761	5146	104,6
4	7969	6245	128,2
6	7041	5525	107,9

Durchschnittswerte bei unvorbeh. Malignompat.
(20 Fälle)

Tabelle 6

Stunden	% Anstieg d. Granulozyten		
	Mamma-Ca.	Bronchial-Ca.	Magen-Ca.
0	100,0	100,0	100,0
2	100,8	104,1	106,2
4	144,5	116,3	119,8
6	108,6	105,6	106,4

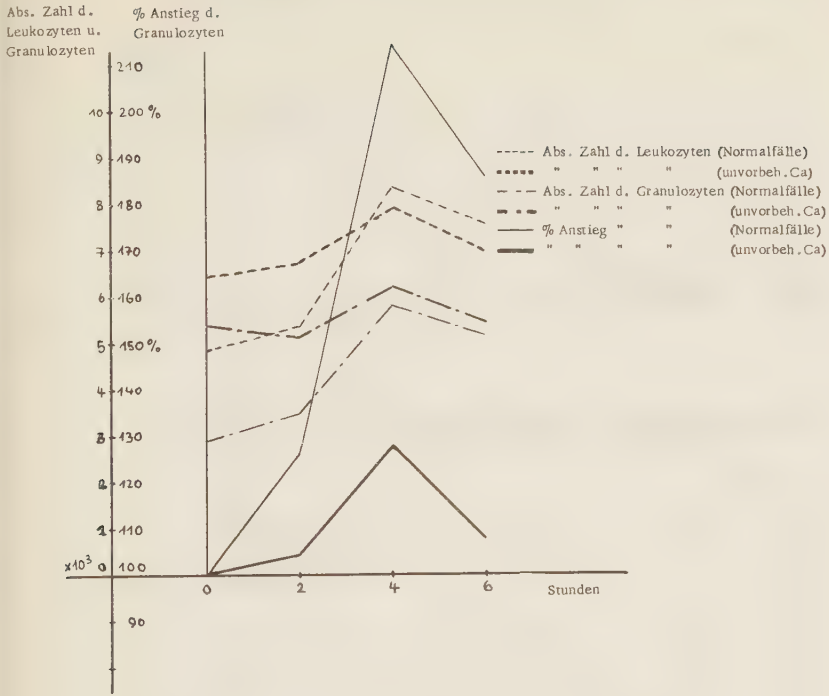
Vergleich d. durchschn. % Granulozytenanstiegs
bei verschiedenen unvorbeh. Carcinomen

Tabelle 7

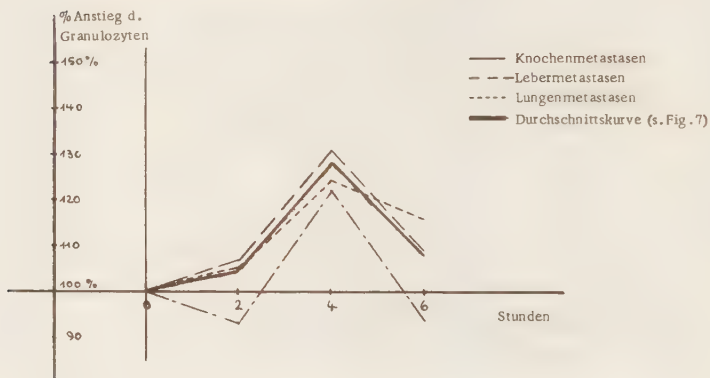
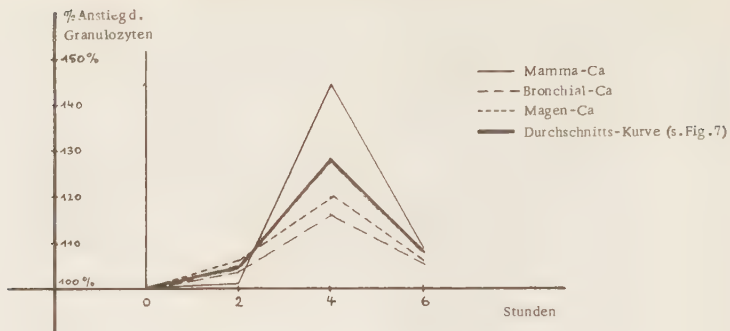
Stunden	% Anstieg d. Granulozyten		
	Knochenmet.	Lebermet.	Lungenmet.
0	100,0	100,0	100,0
2	93,2	107,3	105,1
4	122,6	130,7	124,4
6	94,0	109,3	116,2

Vergleich d. durchschn. % Granulozytenanstiegs
bei versch. Metastasenarten unvorbeh. Carcinome

Fig. 7



Vergleich der Durchschnittswerte bei
Normalfällen u. unvorbeh. bösartigen Geschwülsten



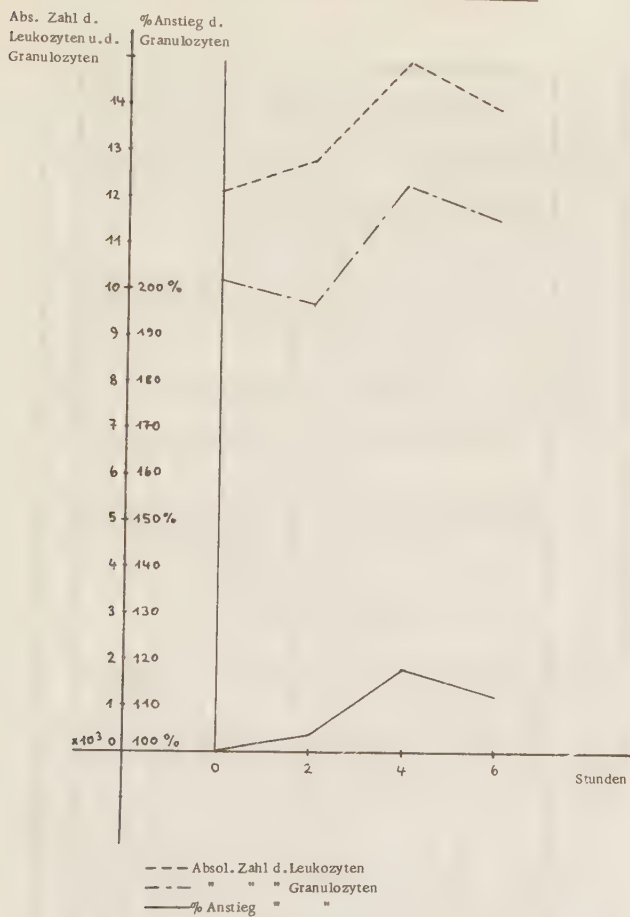


Tabelle 8

Fkl. Nr.	Anzahl Wb.	Alter in Jahren	Diagnose	Metastasen	Therapie	Dosierung	% Anstieg der neutrophilen Granulozyten			
							n. 2 Std.	n. 4 Std.	n. 6 Std.	Max. Diff.
1.	1140	52 f	Mamma - Ca	Lymphknoten	C 69	220 mg	78,9	81,3	88,8	-21,1
2.	1145	39 f	"	Lunge	"	230 "	96,5	109,6	95,9	+ 9,6
3.	1195	57 f	"	Knochen	"	80 "	85,3	82,2	47,9	-82,1
4.	1125	64 f	Hypertrophie	-	"	400 "	94,7	73,6	57,8	-42,2
5.	1180	65 f	"	-	"	420 "	97,7	80,6	83,6	-49,4
6.	1118	63 f	Ovarial - Ca	Lunge, Brust, Pank.	"	100 "	94,2	101,5	82,9	+ 3,5
7.	1139	66 f	Magen - Ca	Leber	"	100 "	87,0	111,0	111,0	+ 46,0
8.	1131	60 f	Rektum - Ca	Lunge	TEM	40 "	82,1	82,8	86,1	-43,2
9.	1169	75 f	Bronchial - Ca	Lunge	Bayar 3132	1400 f	182,6	174,5	232,5	+139,5
10.	1172	55 f	Mamma - Ca	Lymphknoten, Lunge	C 69 / R 8	160 mg / 5000 r	101,6	83,8	78,8	+ 1,6
11.	1134	53 f	"	Lymphknoten	"	140 " / 37800 r	88,1	89,1	82,4	-43,6
12.	1132	54 f	Collum - Ca	Leber	Radi.	3500 r	107,5	109,6	127,1	+ 7,5
13.	1145	65 f	"	Lungen	R 8 / Radi.	4900 r / 3500 r	101,0	101,3	86,2	+ 1,3
14.	1141	70 f	"	Knochen	"	3500 r / "	98,0	94,3	139,2	+ 39,2
15.	1143	40 f	"	Lunge, Pank.	"	2120 r	136,2	105,0	149,3	+ 36,2
16.	1160	55 f	Pforta - Ca	Lunge	"	5000 r / 3500 r	94,6	244,6	249,3	+ 149,3
17.	1172	68 f	Bronchial - Ca	Mediast.	R 8	5800 r	82,9	73,2	153,6	+ 53,6
18.	1170	59 f	"	" Lunge	"	3325 r	68,9	65,6	66,5	- 34,4
19.	1128	75 f	Mamma - Ca	Leber, Knochen	"	24450 r	129,6	92,2	85,1	+ 29,6
20.	1129	69 f	Gesam - Ca	Knochen	"	m.H. Ta. - 001	118,2	123,1	109,0	+ 27,1

Prozentualer Anstieg der neutrophilen Granulozyten bei 20 Patienten mit vorbehandelten bösartigen Geschwülsten

Fig.: 11

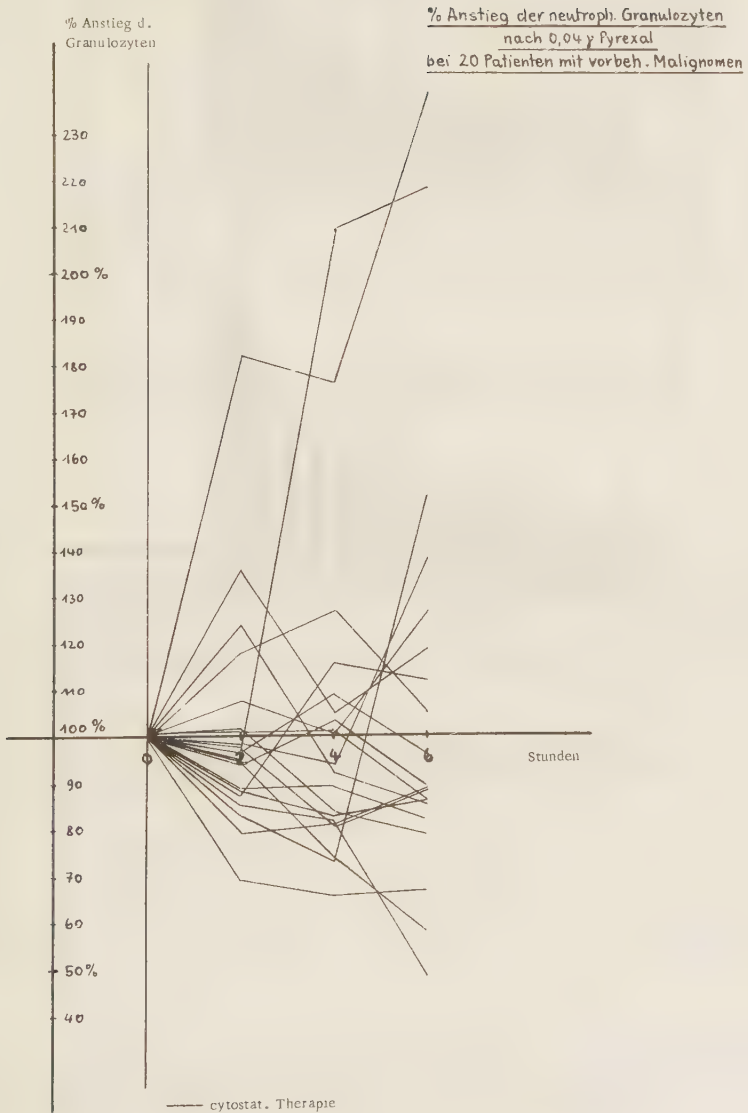
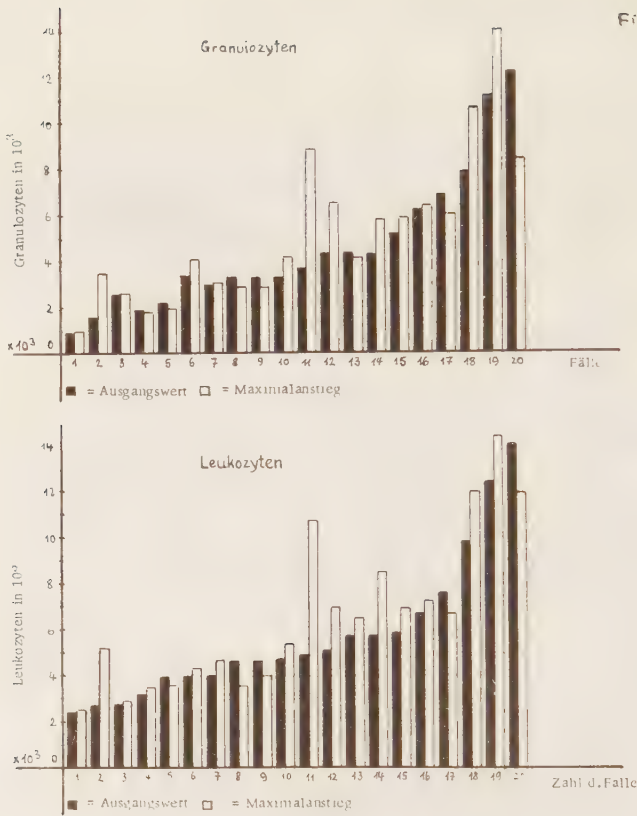


Fig.: 12



Verhalten der neutroph. Granulozyten und der Gesamtleukozyten
nach Injekt von 0,04y Pyrexal bei 20 Patienten mit vorbeh. bösartigen Geschwülsten

Tabelle 9

Stunden	Abs. Zahl d. Leukozyten	Abs. Zahl d. Granulozyten	% Anstieg d. Granulozyten
0	5665	4546	100,0
2	5900	4592	101,3
4	5790	4497	102,5
6	6035	4754	108,4

Durchschnittswerte bei vorbeh. Malignompat.
(20 Fälle)

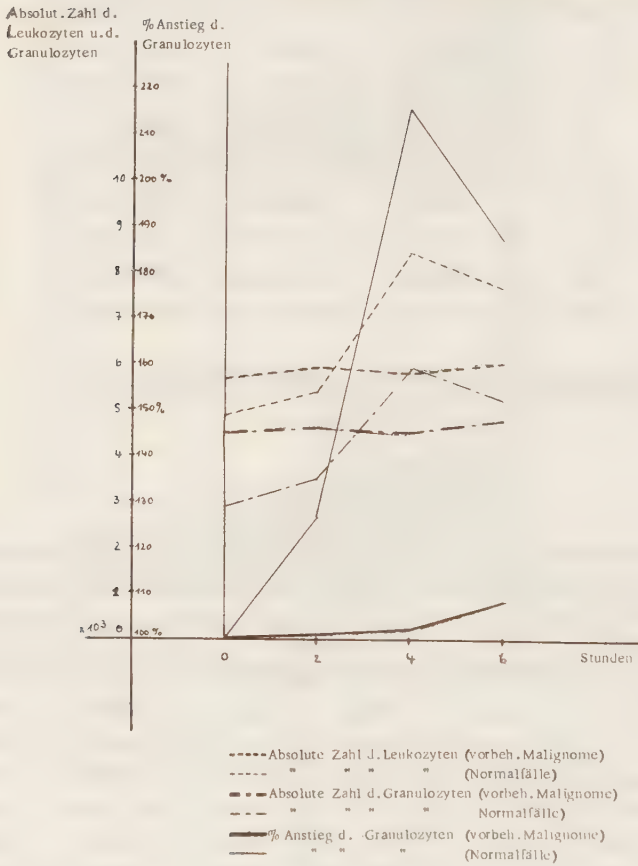
Tabelle 10

Stunden	Cytostatische Therapie			Rö-Bestrahlung(+ Rad.-Einkl.)		
	Abs. Zahl d. Leukozyten	Abs. Zahl d. Granulozyten	% Anstieg d. Granulozyten	Abs. Zahl d. Leukozyten	Abs. Zahl d. Granulozyten	% Anstieg d. Granulozyten
0	4917	3815	100,0	6861	5643	100,0
2	5267	3814	100,6	7078	5784	103,5
4	5194	3867	100,7	6972	5567	107,9
6	5195	3964	100,6	7528	6091	122,3

Vergleich der Durchschnittswerte zwischen Carcinompatienten unter cytostatischer und unter röntgenologischer Therapie (je 9 Fälle)

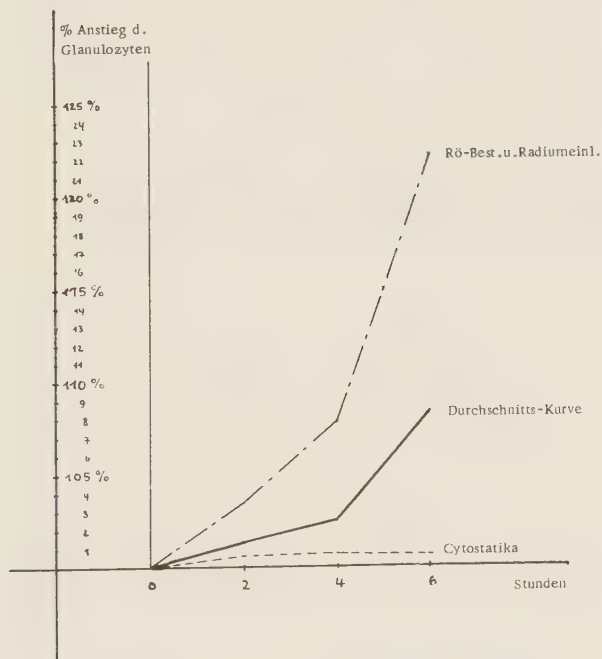
Vergleich der Durchschnittswerte bei
Normalfällen u. vorbeh. bösartigen Geschwülsten

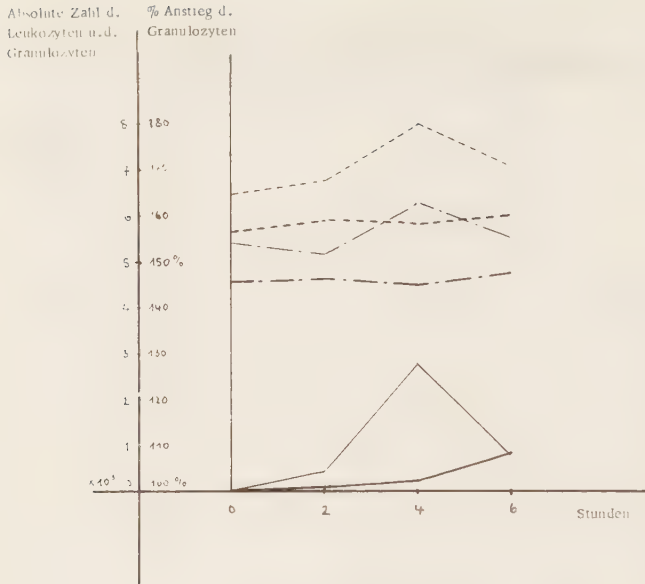
Fig.: 13



Vergleich des durchschnittlichen % Anstiegs bei
Patienten unter cytotatischer od. Röntgen-Therapie.

Fig.: 14





- Absolute Zahl d. Leukozyten (vorbeh. Malignome)
- " " " " (unvorbeh. ")
- Absolute Zahl d. Granulozyten (vorbeh. ")
- " " " " (unvorbeh. ")
- % Anstieg d. Granulozyten (vorbeh. ")
- " " " " (unvorbeh. ")

Vergleich des durchschnittlichen % Anstiegs bei
Normalfällen, vorbeh. u. unvorbeh. Malignomen.

Fig : 1b

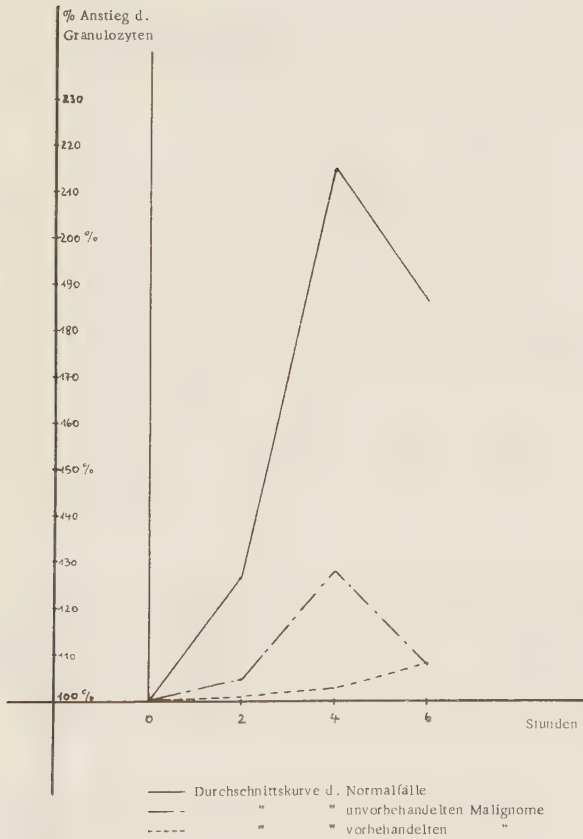


Tabelle 11

Therapieverlauf bei 5 Carcinompatienten, beobachtet am Knochenmarksfunktions-test m. 604 Pyrexal

Prot. Nr.	Alter u. Geschl.	Vorgeschichte	Diagnose	Knochenmarksfunktions-test 0,14, 50		Art der Behandlung	Knochenmarksfunktions-test 0,14, 50		Bisherige Dosiierung	nach Therapie		Gesamt-Dosiierung
				Leukozyten	Granulozyten	vor Therapie	Leukozyten	Granulozyten		Leukozyten	Granulozyten	
I/153	39	Per. kommt 4 Jahr nach metast. Mamm.-Ca. op., Leuk., mit Amenorrhoeen, Husten u. Hämaturie, schwach	Metastasierendes Mamm.-Ca.	4200	3492	100,0	350			2400	912	100,0
I/140	♀			4350	3698	115,8	200			2000	980	94,5
I/145				5500	4400	137,7	600			2500	1000	109,6
I/141	52	Vor 4 Jahr ziehendes Gefühl mit Veränderungen d. re. Mamme. Halbschlaf, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust.	Metastasierendes Mamm.-Ca.	5400	3996	126,1	400			2500	825	95,9
I/142	♀			5600	4200	100,0	4250	2890	100,0	3850	2514	100,0
I/143				4700	3196	76,0	2600	1820	62,9	5350	3638	113,1
I/17	63	Appetitlosigkeit, zunehmende Atemnot, Anschwellen d. Leber. Bei Aufnahme histopath. Aszites; Leber ca. 1230g als Leber, Leber Organ in Leber.	Ovarial-Ca mit Pleura- u. Peritonealcarcinose	8400	6436	157,6	2350	1786	64,8	4150	2947	115,9
I/18	♀			7900	5846	139,1	3450	2415	83,5	5650	3899	153,4
I/19				10600	9222	100,0	6600	6204	100,0	3350	2340	100,0
I/127	66	Hagenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Abmagerung gegen Fleisch, Schwäche, starke Blässe, Gewichtsverlust.	Hagen- u. Lebermetastasen	9300	7998	86,6	6800	5848	94,2	3240	2197	109,0
I/130	♀			10500	9460	104,7	7300	6424	103,5	5100	4182	172,6
I/131				10900	9592	104,0	6800	5520	88,9	4950	3960	112,5
I/128	64	Metast. Appetitlosigkeit, Obstipation, heftiges Fieber, ziehende Rückenmetastasen, während der Zeit Aufgetriebenes Becken, Knochenschmerzen auf	Hypomyelom	6600	4356	100,0	7200	6336	100,0	5800	5104	100,0
I/142	♀			5050	3788	86,9	5800	5152	81,3	6350	4445	87,0
I/16				5500	4015	92,1	9100	9118	143,9	7050	5922	116,0
I/143	64	Metast. Appetitlosigkeit, Obstipation, heftiges Fieber, ziehende Rückenmetastasen, während der Zeit Aufgetriebenes Becken, Knochenschmerzen auf	Hypomyelom	5000	3700	84,9	10100	8080	127,5	0800	5712	111,9
I/144	♀			5650	3560	100,0	3600	2496	100,0	4400	2992	100,0
I/145				5400	2860	80,5	3650	2154	93,1	6000	4440	132,4
I/146	64	Metast. Appetitlosigkeit, Obstipation, heftiges Fieber, ziehende Rückenmetastasen, während der Zeit Aufgetriebenes Becken, Knochenschmerzen auf	Hypomyelom	5600	3420	96,0	4250	2678	121,9	4400	2816	90,8
I/147	♀			5500	2860	80,5	4250	2678	121,9	4400	2816	90,8
I/148				5500	2860	80,5	4250	2678	121,9	4400	2816	90,8

Tabelle 12

Lfd. Nr.	Prot. Nr.	Alter u. Geschl.	Diagnose	Leukozyten - Regulationstest			(mg.) C-17 Ketosteroidausscheidg. i. 24 Std.			
				Std.	Absol. Zahl d. Leukozyten	Absol. Zahl d. Granulozyten	% Anstieg d. Granulozyten	geforderte Ausscheidg. *	tatsächliche Ausscheidg.	Abweichung
1.	II/51	34 ♀	Nebennieren- insuffizienz	0	6300	4699	100,0	9,65 ± 2,12	4,57	- 2,96
				2	7150	5148	109,9			
				4	7650	4973	105,3			
				6	7500	3826	81,4			
2.	II/59	35 ♀	Nebennieren- insuffizienz	0	8200	6232	100,0	9,65 ± 2,12	4,44	- 3,09
				2	6700	5283	84,7			
				4	5900	4838	77,5			
				6	5700	4674	75,0			
3.	II/56	39 ♂	M. Addison	0	6000	3060	100,0	14,71 ± 2,87	2,35	- 9,49
				2	6200	3472	113,4			
				4	5900	4248	138,8			
				6	5700	3829	125,1			
4.	II/62	19 ♀	M. Cushing	0	5600	3360	100,0	8,25 ± 1,59	9,17	-
				2	4500	2610	77,6			
				4	4800	2976	88,5			
				6	4400	2728	81,2			
5.	II/73	16 ♀	M. Cushing	0	8000	4080	100,0	8,25 ± 1,59	4,23	- 2,43
				2	6900	3105	76,1			
				4	5500	4510	110,5			
				6	8500	6290	164,1			

Leukozytenregulationstest u. C-17 Ketosteroidausscheidung bei 5 Patienten mit Nebennierenrindenerkrankung

* nach Henning: Klinische Laboratoriumsdiagnostik
München, Berlin 1959

Tabelle 13

Stunden	Abs. Zahl d. Leukozyten	Abs. Zahl d. Granulozyten	% Anstieg d. Granulozyten
0	6850	4486	100,0
2	6290	3924	92,3
4	5950	4313	104,1
6	6360	4269	103,5

Durchschnittswerte bei Erkrankung d. NNR
(5 Fälle)

Durchschnittskurven bei Patienten
mit Erkrankung der Nebennierenrinde

Fig.: 17

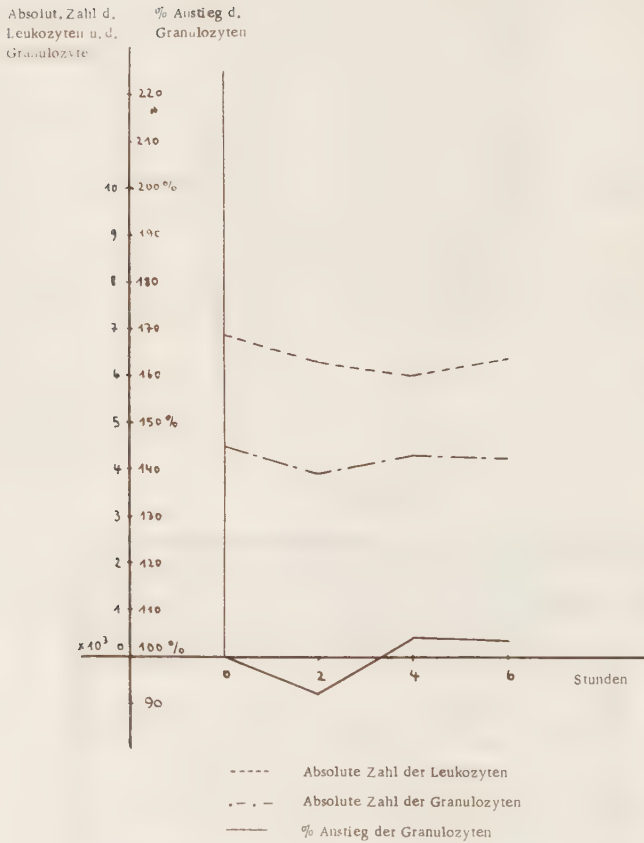


Tabelle 14

Lfd. Nr.	Prot. Nr.	Alter u. Geschl.	Diagnose	Leukozyten - Regulationstest				C-17-Ketosteroidausscheidung u. 24 Std. (mg)		
				Std.	Absol. Zahl d. Leukozyten	Absol. Zahl d. Granulozyten	% Anstieg d. Granulozyten	geforderte Ausscheidung	tatsächliche Ausscheidung	Abweichung
1.	II/40	70 ♀	Magen - Ca	0	4950	3267	100,0	7,30 ± 2,13	2,6	+ 0,17
				2	4400	3520	107,7			
				4	9550	8022	245,5			
				6	7850	5731	175,3			
2.	II/74	62 ♀	"	0	3700	2590	100,0	7,30 ± 2,13	5,03	- 0,14
				2	5900	3953	152,6			
				4	4200	2436	94,0			
				6	3500	1750	67,6			
3.	II/85	73 ♂	"	0	8400	4536	100,0	6,22 ± 0,808	7,42	+ 0,392
				2	5200	2860	63,0			
				4	5800	3364	74,1			
				6	6000	3480	76,7			
4.	II/86	82 ♀	"	0	5200	4108	100,0	4,94 ± 0,66	4,93	-
				2	5700	4674	113,7			
				4	6800	5916	144,0			
				6	6400	4736	115,2			
5.	II/82	75 ♂	Bronchial - Ca	0	11800	10266	100,0	6,22 ± 0,808	5,28	- 0,132
				2	12100	9438	91,9			
				4	10300	8549	83,2			
				6	14300	11869	115,6			
6.	II/91	57 ♂	"	0	11200	9408	100,0	12,49 ± 3,474	5,4	- 3,616
				2	10000	7900	83,9			
				4	10400	8112	86,2			
				6	13150	9994	106,2			
7.	II/76	77 ♀	Rectum - Ca	0	6300	5292	100,0	4,94 ± 0,66	3,9	- 0,38
				2	7650	5738	108,5			
				4	8500	6460	122,0			
				6	6900	5037	95,1			
8.	II/93	70 ♀	"	0	9200	5980	100,0	7,30 ± 2,13	3,4	- 1,77
				2	8600	5504	92,0			
				4	10000	6700	112,0			
				6	9400	5828	97,4			
9.	II/24	68 ♂	Pankreas - Ca	0	7200	6408	100,0	9,0 ± 1,487	3,6	- 4,913
				2	7200	5976	93,2			
				4	6000	4560	71,1			
				6	6200	5394	84,1			
10.	II/65	56 ♀	Mamma - Ca	0	1500	930	100,0	7,04 ± 1,13	4,35	- 1,56
				2	600	438	47,1			
				4	1900	1268	147,1			
				6	1000	700	75,2			

Leukozytenregulationstest und C-17 Ketosteroidausscheidung bei 10 Carcinompatienten

*) nach Henning: Klinische Laboratoriumsdiagnostik
München, Berlin 1959

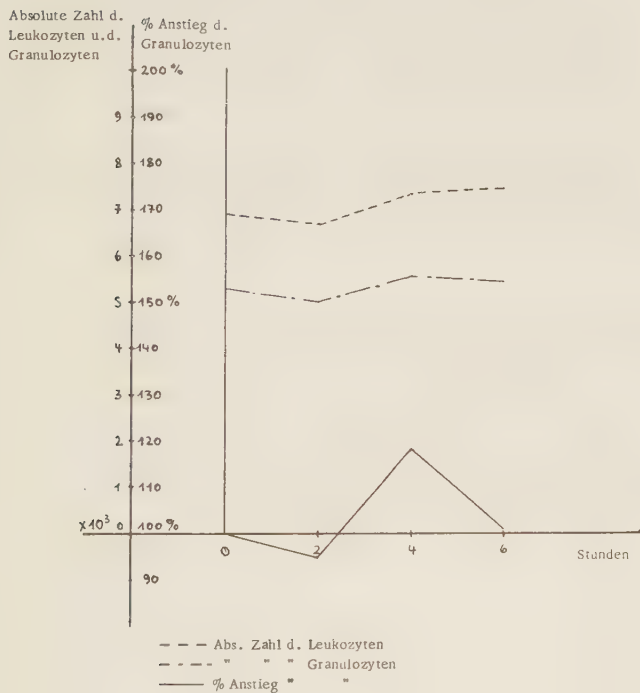
Tabelle 15

Stunden	Abs. Zahl d. Leukozyten	Abs. Zahl d. Granulozyt.	%-Anstieg d. Granulozyt.
0	6925	5279	100,0
2	6735	5000	95,3
4	7345	5549	117,9
6	7470	5452	100,8

Durchschnittswerte bei 10 Carcinompatienten
an denen gleichzeitig die C-17 Ketosteroid ausscheidung gemessen wurde

Durchschnittswerte bei 10 Carcinompatienten
unter gleichzeitiger Überwachung der NNR-Funktion

Fig.: 18



DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gebührt in erster Linie dem Direktor der 1. Med. Universitätsklinik, Herrn Professor Dr. med. Herbert SCHWIEGK, für die Überlassung des Themas und für die Erlaubnis, an seiner Klinik die nötigen Versuche durchführen zu dürfen.

Sehr herzlich möchte ich auch Herrn Dr. med. Hans EHRHART danken, der mir für diese Arbeit sein Labor zur Verfügung stellte, mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und dem ich manch wertvollen Hinweis verdanke

Vielen Dank schulde ich auch Herrn Dr. med. Josef KARL, der liebenswürdigerweise die Bestimmung der C-17-Ketosteroidwerte vornahm.

Auch möchte ich nicht versäumen, den Med.-techn. Assistentinnen Frau BAUM, Frau DYK und Frä. HALSEBAND für ihre Mitarbeit vielmals zu danken.

LEBENS LAUF

Am 16. Januar 1934 wurde ich in Augsburg als Sohn des Regierungsbaudirektors Josef Fischer und seiner Ehefrau Theodora, geb. Motet, als ältestes von zwei Kindern geboren. Die ersten fünf Lebensjahre verbrachte ich in Weiden/Opf. 1940 zogen meine Eltern nach Würzburg, wo ich von April 1940 bis Juli 1944 vier Klassen Volksschule und anschließend fünf Monate die erste Klasse der dortigen Oberrealschule besuchte. Nach dem schweren Luftangriff im März 1945, der den Verlust unserer gesamten Habe bedeutete, waren wir für kurze Zeit in Landau a/Isar untergebracht. Im November 1946 kam ich nach Augsburg, wo ich von Ende des Jahres 1946 an neun Klassen der Oberrealschule a. d. Hallstraße besuchte. Nach dem Abitur im Juli 1956 begann ich im November des gleichen Jahres mit dem Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, an der ich nach fünf vorklinischen Studiensemestern im April 1959 die ärztliche Vorprüfung bestand. Auch die folgenden sechs klinischen Fachsemester studierte ich in München, wo ich am 13. Juni 1962 die ärztliche Prüfung mit gutem Erfolg vollendete.



